

KLASSIFIKATION MALIGNER NON-HODGKIN-
LYMPHOME DER HAUT

Eine lichtmikroskopische Untersuchung von 27
Lymphomfällen zur Frage der Konstanz
zytologischer Befunde und entsprechender
Lymphomtypen

Meike Schuppler

1985

*Diss
München*

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München

Direktor: Prof.Dr.Dr.h.c. O.Braun-Falco

Klassifikation maligner Non-Hodgkin-Lymphome der Haut

Eine lichtmikroskopische Untersuchung von 27 Lymphom-
fällen zur Frage der Konstanz zytologischer Befunde
und entsprechender Lymphomtypen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Meike Schuppler
aus
Wertheim
1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr. Ch.Schmoeckel

Mitberichterstatter: Prof.Dr.Dr.h.c. O.Braun-Falco

Dekan: Prof.Dr. W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Oktober 1985

Ich widme diese Arbeit
meinen Eltern

Inhalt

<u>1. Einleitung</u>	6
1.1. Maligne Lymphome der Haut - Definition	6
1.2. Definition und Klinik der Non-Hodgkin-Lymphome der Haut	7
1.2.1. Mycosos fungoides	7
1.2.2. Sézary-Syndrom	8
1.2.3. Immunozytom	9
1.2.4. Zentrozytisches Lymphom	10
1.2.5. Zentrozytisch-zentroblastisches Lymphom	10
1.2.6. Zentroblastisches Lymphom	10
1.2.7. Histologie der Keimzentrumstumoren	11
1.2.8. Lymphoblastisches Lymphom	11
1.2.9. Immunoblastisches Lymphom	12
1.3. Klassifikation von malignen Lymphomen	12
1.4. Fragestellung der Arbeit	13
1.5. Semidünnschnitte und Paraffinschnitte und deren Verwendung in der Arbeit	16
1.6. Morphologische und funktionelle Aspekte der wichtigsten in dieser Arbeit berücksichtigten Zelltypen	17
1.6.1. Funktionelle Aspekte	17
1.6.2. Morphologie der lymphoiden Zellen	22

<u>2. Material und Methoden</u>	23
2.1. Auswertung der Schnitte	23
2.2. Herstellung der Paraffinschnitte	24
2.3. Herstellung der Semidünnschnitte	24
2.4. Patientengut (Krankheitsverläufe, Stadien und Ausmaß der Erkrankung)	24
2.4.1. T-Zell-Lymphome	25
2.4.1.1. Immunoblastisches Lymphom	25
2.4.1.2. Sézary-Syndrom	25
2.4.1.3. Mycosis fungoides	26
2.4.2. B-Zell-Lymphome	26
2.5. Entnahme der Biopsien	27
2.6. Verschiedene Daten zum Patientengut	27
2.6.1. T-Zell-Lymphome, zeitlicher Verlauf	27
2.6.2. T-Zell-Lymphome, unterschiedliche Lokalisation	30
2.6.3. B-Zell-Lymphome, zeitlicher Verlauf	31
2.6.4. B-Zell-Lymphome, unterschiedliche Lokalisation	32
<u>3. Ergebnisse</u>	32
3.1. T-Zell-Lymphome	32
3.1.1. Zeitlicher Verlauf	32
3.1.1.1. Veränderung der Zellzusammensetzung	32
Zusammenfassung	36
3.1.1.2. Konstanz der Zellzusammensetzung	38
Zusammenfassung	53
3.1.2. Unterschiedliche Lokalisation	54
Zusammenfassung	58

3.2. B-Zell-Lymphome	58
3.2.1. Zeitlicher Verlauf	58
3.2.1.1. Veränderung der Zellzusammensetzung	58
Zusammenfassung	62
3.2.1.2. Konstanz der Zellzusammensetzung	63
Zusammenfassung	67
3.2.2. Unterschiedliche Lokalisation	68
Zusammenfassung	70
3.3. Mitosen, fixe und freie Bindegewebszellen	71
3.4. Zusammenfassung der Ergebnisse	71
3.4.1. T-Zell-Lymphome	71
3.4.2. B-Zell-Lymphome	73
<u>4. Diskussion</u>	73
4.1. Aufgabe von Lymphomklassifikationen	73
4.2. Beschreibung der wichtigsten Lymphomklassifikationen	75
4.2.1. Klassifikation nach Rappaport	76
4.2.2. Kiel-Klassifikation und Klassifikation nach Lukes und Collins	77
4.2.3. British National Lymphoma Investigation Klassifikation	78
4.2.4. Dorfman Klassifikation	78
4.2.5. WHO Klassifikation	79
4.2.6. New Working Formulation for Clinical Usage	79
4.2.7. Tabellarischer Überblick über die Klassifikationen	80
4.3. Anwendung der Lymphomklassifikationen auf Non-Hodgkin- Lymphome der Haut	84

4.4. Diskussion der Ergebnisse	86
4.4.1. T-Zell-Lymphome	86
4.4.1.1. Veränderungen der Zellzusammensetzung	86
4.4.1.2. Konstanz der Zellzusammensetzung	90
4.4.1.3. Unterschiedliche Lokalisation	91
4.4.1.4. Zusammenfassung	93
4.4.2. B-Zell-Lymphome	94
4.4.2.1. Veränderung der Zellzusammensetzung	94
4.4.2.2. Konstanz der Zellzusammensetzung	95
4.4.2.3. Unterschiedliche Lokalisation	96
4.4.2.4. Zusammenfassung	97
<u>5. Zusammenfassung der Arbeit</u>	98
<u>6. Literatur</u>	99
<u>7. Anhang - Tabellen</u>	107
Danksagung	124
Lebenslauf	125

1. Einleitung

1.1. Maligne Lymphome der Haut. Definition

Die menschliche Haut kann in vielfältiger Weise malignen Veränderungen unterworfen sein. Relativ häufig sind z.B. das Basaliom und das spinözelluläre Karzinom, Tumoren, die dem epithelialen Gewebe entstammen, sowie das maligne Melanom. Daneben gibt es auch die viel selteneren echten Sarkome der Haut, die aus entartetem Bindegewebe bestehen. Eine Besonderheit stellen die malignen Lymphome der Haut dar, die definiert werden als "nicht rückbildungsfähige lymphoretikuläre Proliferationen mit primärer oder überwiegender Hautmanifestation" (Braun-Falco, Burg, Schmoeckel, 1978). Die Tumorzellen der malignen Hautlymphome entstammen also nicht den epithelialen oder bindegewebigen Zellen der Haut selbst, sondern sind lymphatische Zellen, die sich aus bisher noch nicht bekannten Gründen in der Haut ansiedeln und dort wuchern.

In den 70er Jahren konnte vor allem mit Hilfe immunologischer Verfahren gezeigt werden, daß sich maligne Lymphome der Haut aus den unterschiedlichsten lymphatischen Zellen zusammensetzen können (Jondal 1974; Stein 1974; Stein, Kaiserling, 1974). So bestehen die meisten Hautlymphome entweder aus T-Lymphozyten oder aus B-Lymphozyten, oder aus deren atypischen Formen. Man findet unterschiedliche Reifegrade der lymphoiden Zellen, wobei die reiferen Zellen unter dem Mikroskop meist klein und typischen Lymphozyten am ähnlichsten, die unreifen Zellen eher groß und blastenartig aufgetrieben erscheinen. Je nach Art der Zellzusammensetzung der Tumoren, aber auch aufgrund klinischer Kriterien, lassen sich unterschiedliche Lymphome von einander abgrenzen.

1.2. Definition und Klinik der Non-Hodgkin-Lymphome der Haut

1.2.1. Mycosis fungoides

Definition: "Die Mycosis fungoides ist eine chronische, gewöhnlich langsam progredient verlaufende Erkrankung unbekannter Ätiologie, die von der Haut ausgeht und in erster Linie eine Hauterkrankung bleibt, in späteren Entwicklungsphasen aber auch Lymphknoten und innere Organe befallen kann" (Braun-Falco et al., 1984). Diese Erkrankung ist relativ selten, tritt vorwiegend jenseits des vierten Lebensjahrezehnts auf und befällt häufiger Männer als Frauen (Männer : Frauen = 2 : 1). Man unterscheidet drei verschiedene Stadien:

Stadium 1: Prämikoides Stadium

Die Patienten zeigen verschieden große, scharf begrenzte, runde, ovaläre, bogige oder polyzyklisch begrenzte erythematöse Herde, die am gesamten Integument auftreten können. Häufig besteht Juckreiz. In diesem Stadium der Erkrankung ist eine eindeutige klinische und histologische Diagnose schwierig.

Stadium 2: Infiltratives Stadium:

Die Haut weist nun zunehmend eine plattenförmige Infiltration der Herde auf, die scharf begrenzt, eigentümlich bizarr konfiguriert, manchmal auch lichenifiziert erscheinen. Oft schuppen sie leicht oder verkrusten und sind von entzündlich roter, rötlich-violetter oder bräunlicher Farbe. Es besteht starker Juckreiz. Die Herde vergrößern sich langsam.

Stadium 3: Mycosides (tumoröses) Stadium:

Dieses Stadium tritt nach unterschiedlich langer, oft mehrjähriger Krankheitsdauer ein. Es kommt zu Tumorbildungen. Die Tumoren, tomatenartig, halbkugelig, pilzförmig oder gelappt, der Haut aufsitzend, meist relativ weich, blau- bis braunrot, können an der Oberfläche erodieren und nassen und neigen zu ulzerösem Zerfall.

Eine Schleimhautbeteiligung ist möglich, vor allem in der Mundhöhle und im Nasopharynx. Im Stadium 3 kann ein Befall der Lymphknoten, der Milz, der Leber, ferner der Lunge, des Gastrointestinaltraktes und des Zentralnervensystems hinzutreten. Der Verlauf der Erkrankung kann sich über viele Jahre hinziehen. Die durchschnittliche Überlebensrate beträgt fünf Jahre.

Histologie:

Folgende histologische Merkmale sprechen für die Diagnose einer Mycosis fungoides:

Eine bandförmige, subepidermale Infiltration mit deutlicher Epidermotropie (= deutliche Tendenz der Infiltratzellen, die Epidermis zu befallen), daneben intraepidermale (Pautrier-) Mikroabszesse. In frühen Stadien der Erkrankung überwiegen die lymphozytären Zellen, in späten Stadien kommen Blasten hinzu. Die Infiltratzellen konnten anhand immunologischer und zytologischer Tests den T-Helferzellen zugeordnet werden.

1.2.2. Sézary-Syndrom

Das Sézary-Syndrom ist eine "Erythrodermie mit Lymphadenopathie durch atypische, lymphozytoide Zellen mit T-Zell-Kennzeichen (Sézary-Zellen) in der Haut, im Blut, und selten im Knochenmark" (Braun-Falco et al., 1984). Man kann das Sézary-Syndrom auch als eine leukämische Form der Mycosis fungoides betrachten. Das Sézary-Syndrom kommt selten vor

und betrifft meist ältere Patienten. Es entwickelt sich eine Erythrodermie mit stark infiltrierter, schuppender Haut und Pigmentierungsneigung. Außerdem finden sich oft entzündliche Ödeme und Juckreiz. Eine Lymphknotenbeteiligung ist typisch. Die Krankheit verläuft chronisch über Jahre, um dann rasch, evtl. unter Tumorbildung der Haut, letal zu enden. Man findet gelegentlich präfinaleinen Übergang in ein blastisches Lymphom (Kienitz et al., 1978).

Histologie:

Die Histologie des Sézary-Syndroms entspricht dem Bild der Mycosis fungoides

1.2.3. Immunozytom (Lymphoplasmazytoides Immunozytom)

Definition: Das Immunozytom ist ein "primär oder sekundär an der Haut auftretendes Lymphom von niedrigem Malignitätsgrad durch neoplastische Proliferation lymphoplasmazytoider Zellen (B-Typ) mit Bildung von Immunglobulinen" (Braun-Falco et al., 1984). Das Immunozytom tritt selten auf, meist ab dem fünften Dezennium. Frauen und Männer sind gleich häufig betroffen. An der Haut finden sich folgende Symptome: Spontan und relativ rasch bilden sich in normaler Haut solitär oder multipel erythematopapulöse Herde. Später entstehen kalottenförmige, klein- oder großknotige Tumoren von hell-roter, lividroter und mehr bräunlichroter Farbe. Gelegentlich bekommt die Erkrankung den Aspekt der Acrodermatitis chronica atrophicans. Beim sekundären Immunozytom sind Lymphknoten und Milz beteiligt.

Histologie:

Im Schnittpräparat sieht man ein sogenanntes B-Zell-Muster (wird später noch näher erläutert). Das Infiltrat besteht aus Lymphozyten, plasmazytoiden Zellen, auch reifen Plasma-

zellen, Histiozyten, Mastzellen und eosinophilen Granulozyten (einen Überblick über die verschiedenen Zelltypen gibt Abschnitt 1.6. dieser Arbeit).

1.2.4. Zentrozytisches Lymphom

Definition: "Dieser Tumor von relativ niedrigem Malignitätsgrad gehört zu den Keimzentrumstumoren. Ihm liegt eine Neoplasie von kleinen Keimzentrumszellen (Zentrozyten) zugrunde" (Braun-Falco et al., 1984). Der Tumor kann in Ein- und Mehrzahl in Form von Knoten oder plattenförmigen Infiltraten der Haut primär oder sekundär vorkommen.

1.2.5. Zentroblastisch-zentrozytisches Lymphom (Morbus Brill-Symmers)

Definition: Das zentroblastisch-zentrozytische Lymphom ist eine "chronische Erkrankung des lymphatischen Systems von relativ niedrigem Malignitätsgrad durch Neoplasie von Keimzentrumszellen (Zentrozyten, Zentroblasten) und dadurch scheinbarer Hyperplasie der Lymphfollikel" (Braun-Falco et al., 1984). Eine Hautbeteiligung ist sehr selten, die Kopfregion ist hierbei bevorzugt. Klinisch treten schmerzlose, harte Lymphknotenschwellungen in den Vordergrund. Die Haut zeigt bläulichrote, infiltrierte Herde oder kutan-subkutane Knoten, die disseminiert auftreten können. Oft findet man eine Leber- und Milzbeteiligung.

1.2.6. Zentroblastisches Lymphom

Definition: Das zentroblastische Lymphom ist ein sehr malignes, seltenes, zu den Keimzentrumstumoren gehörendes Lymphom durch Proliferation der Zentroblasten mit B-Zell-Kennzeichen. Das zentroblastische Lymphom kann aus dem Morbus Brill-Symmers hervorgehen.

1.2.7. Histologie der Keimzentrumstumoren

Die oben genannten Keimzentrumstumoren (Morbus Brill-Symmers und zentrozytisch-zentroblastisches und zentroblastisches Lymphom) weisen im typischen Fall ein B-Zell-Muster auf und enthalten die für das jeweilige Lymphom spezifischen Keimzentrumszellen unterschiedlicher Reifegrade.

1.2.8. Lymphoblastisches Lymphom

(Dazu gehört auch das vom Epstein-Barr-Virus hervorgerufene Burkitt-Lymphom)

Definition: Das lymphoblastische Lymphom ist eine "vielfach bei Kindern auftretende Erkrankung hoher Malignität durch Proliferation lymphatisch determinierter Stammzellen, die früher oder später in eine akute lymphatische Leukämie übergeht" (Braun-Falco et al., 1984). Immunologisch können ein B-, T- oder O-Zelltyp unterschieden werden. Ein Thymustumor ist bei Kindern häufig. An der Haut treten multiple Knoten und Infiltrationen, vor allem an Extremitäten, Bauch- und Kopfhaut auf.

Histologie:

Das lymphoblastische Lymphom weist ein dichtes, monomorphes Infiltrat auf aus mittelgroßen, stark basophilen Lymphoblasten.

1.2.9. Immunoblastisches Lymphom

Definition: Das immunoblastische Lymphom ist ein "hoch malignes Lymphom, das durch neoplastische Proliferation von Immunoblasten" (Braun-Falco et al., 1984) entsteht. Es kommt nicht so selten vor (7% der Hautlymphome) und manifestiert sich primär oder sekundär an der Haut. Männer erkranken häufiger als Frauen (Männer : Frauen = 2 : 1) bei einem Lebensalter zwischen 40 und 80 Jahren. An der Haut entwickeln sich plattenartige Infiltrate, flache, polster-

artige oder knotige Tumoren, die auch ulzerieren können. Die Farbe der Herde ist bräunlich-livide bis düsterrot, bei subkutanem Sitz hautfarben. Die Veränderungen können solitär, aber auch gleichzeitig oder nacheinander multipel auftreten. Die Mundhöhle kann beteiligt sein. Ein Mitbefall von Lymphknoten, Leber, auch Magen - und sehr selten des Knochenmarks - ist möglich. Der Tod tritt sehr rasch, meist ein bis zwei Jahre nach Diagnosestellung ein.

Histologie:

Dichtes, monomorphes Infiltrat aus großen Zellen mit basophilem Zytoplasma, großem Kern mit hellem Chromatinmuster und zentralem Nukleolus. Man sieht viele Mitosen, helle Histiozyten im Infiltrat, häufig plasmazytische Differenzierung. Eine Epidermotropie kommt gelegentlich vor.

1.3. Klassifikation von malignen Lymphomen

Schon lange bemühen sich Dermatologen, eine Klassifikation für Hauterscheinungen, die heute als maligne Lymphome bezeichnet werden, aufzustellen. Früher war der Begriff der "Retikulose" weit verbreitet. Man wußte damals noch nicht viel über die Heterogenität von Infiltratzellen und betrachtete die Retikulumzelle als pluripotente Stammzelle lymphatischer Zellen. Seit man jedoch aufgrund moderner zytochemischer und immunologischer Methoden neue Erkenntnisse über die Herkunft und Heterogenität der lymphatischen Zellen in einem Hautinfiltrat gewonnen hat (Burg, Braun-Falco, 1975, 1977, 1978; Kienitz et al., 1978; Schmoeckel, 1980), versucht man, moderne Lymphomklassifikationen auch auf die Haut anzuwenden. Eine Lymphomklassifikation, die vor allem in Europa Verbreitung gefunden hat, ist die Kiel-Klassifikation (Gerard-Marchant 1974). Sie unterscheidet zwischen T- und B-Zell-Lymphomen und je nach Blastenanteil der Infiltratzellen zwischen hohem und niedrigem Malignitätsgrad. Neben der Kiel-Klassifikation gibt es noch mehrere andere Lymphom-

Klassifikationen. Die Klassifikation nach Lukes und Collins nimmt ebenso wie die Kiel-Klassifikation eine Einteilung in T- und B-Zell-Lymphome vor. Die Klassifikation nach Rappaport (Rappaport 1956, 1966), die vor allem in den USA Anerkennung gefunden hat, ist nicht immunologisch orientiert wie die beiden vorher genannten Klassifikationen. Sie legt mehr Wert auf den Gesamtaufbau des Infiltrates und betont besonders den Unterschied zwischen nodulärer und diffuser Verteilung des Infiltrates im Gewebe. Weitere Klassifikationen wie die WHO-Klassifikation (Mathe et al., 1976), die Dorfmann-Klassifikation (Dorfmann 1974) und die British National Lymphoma Investigation Classification (Bennet et al., 1974) kommen noch hinzu. Schon die große Anzahl der gebräuchlichen Lymphom-Klassifikationen zeigt, daß es problematisch ist, ein allgemein gültiges und anerkanntes Konzept zur Klassifikation von malignen Lymphomen zu finden. Die terminologische Verwirrung ist groß und die Verständigung unter Fachleuten, die unterschiedliche Klassifikationen anwenden, ist sehr erschwert. Um diesem Dilemma ein Ende zu bereiten, wurde in den USA eine Working Formulation for Clinical Usage geschaffen (National Cancer Institute Sponsored Study, Cancer 1982), eine Art Übersetzungshilfe der sechs obengenannten Klassifikationen, die eine Zusammenarbeit zwischen Anhängern unterschiedlicher Klassifikationen erleichtern soll.

1.4. Fragestellung der Arbeit

In der Haut kamen mit Hilfe mikroskopischer Untersuchungen und durch zytochemische und immunologische Methoden viele Lymphomtypen zur Darstellung, die auch an Lymphknoten diagnostiziert wurden (Schmoeckel 1980; Goos 1981; Holbert 1982). So konnte man in der Haut lymphozytische, lymphozytoide, plazmazytoide Lymphome, lympho-, plasma- oder immunoblastische Lymphome oder Keimzentrumstumoren nachweisen. Die Anwendung von allgemeinen Lymphomklassifikationen auf Lymphome der Haut liegt deshalb nahe. Es gibt einige

Arbeiten, die die Anwendbarkeit von Lymphomklassifikationen auf maligne Lymphome der Haut bestätigen (Ackermann 1980, Burke et al. 1981). Auch die Kiel-Klassifikation scheint sich für die Klassifizierung von Hautlymphomen zu eignen (Burg, Braun-Falco, 1975, 1977, 1978; Schmoeckel 1980; Kienitz et al. 1978; Schwarze, Geerts, Lennert 1981). Diese Arbeit liefert einen weiteren Beitrag zu der Frage, inwieweit Lymphomklassifikationen, speziell die Kiel-Klassifikation, bei malignen Lymphomen der Haut anzuwenden sind.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf der Verlaufsbeobachtung, d.h., es wird untersucht, inwiefern sich bei den einzelnen Patienten im Verlauf der Erkrankung klinische und histologische Befunde verändern. Nur der Krankheitsverlauf kann zeigen, ob die verschiedenen, z.B. laut Kiel-Klassifikation postulierten Lymphomtypen tatsächlich als spezifische lymphoproliferative Erkrankungen anzusehen sind, oder ob sich manche Lymphomtypen während des Verlaufs der Erkrankung ineinander umwandeln. Der Aspekt der Verlaufsbeobachtung wurde bisher kaum berücksichtigt, erscheint aber besonders wichtig, da Umwandlungen in neue Lymphomtypen bei Non-Hodgkin-Lymphomen, die nicht die Haut betreffen, bereits beschrieben wurden (Selig, Leyser et al. 1981; van der Putte 1984). Ebenso ist bekannt, daß mehrere unterschiedliche Lymphome bei einem Patienten nebeneinander bestehen können (Mead et al. 1983). Bei Patienten, die zum gleichen Zeitpunkt an unterschiedlichen Körperstellen biopsiert wurden, wird in dieser Arbeit der histologische und zytologische Befund der verschiedenen Schnittpräparate verglichen. So wird festgestellt, ob bei einem Patienten unterschiedliche Lymphomtypen gleichzeitig auftreten. Falls mehrere Lymphomtypen bei dem selben Patienten immer wieder beobachtet würden, wären die Klassifikationen maligner Lymphome in Frage gestellt. Falls sie tatsächlich konstant wären, würde dies den Sinn solcher Klassifikationen bestätigen.

Für die Praxis besonders wichtig ist die Einschätzung des Malignitätsgrades der Lymphome. Aggressive, den Patienten besonders stark belastende therapeutische Maßnahmen wie z.B. eine Zytostatikatherapie wird man nur durchführen, wenn ein besonders bösartiges Lymphom vorliegt. Lymphome von niedrigem Malignitätsgrad, bei denen relativ milde, oft über Jahre andauernde Krankheitsverläufe zu erwarten sind, behandelt man eher zurückhaltend. Laut der Kiel-Klassifikation, die eine Einteilung in hohen und niedrigen Malignitätsgrad vornimmt, korreliert der Malignitätsgrad mit der Anzahl der unreifen, blastenartigen Zellen im histologischen Präparat. Diese Arbeit richtet ihr besonderes Augenmerk auf eine Vermehrung des Blastenanteils im Schnittpräparat, die im Verlauf der Erkrankung eintritt und damit eine Umwandlung eines Lymphoms von niedrigem Malignitätsgrad in ein Lymphom von hohem Malignitätsgrad impliziert. Ebenso wird untersucht, ob eine Vermehrung der Blasten mit einer Verschlimmerung des Krankheitsbildes einhergeht.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich also mit folgenden Fragen:

- a) Inwieweit ändert sich der histologische und zytologische Befund von Non-Hodgkin-Lymphomen der Haut bei ein- und demselben Patienten im Verlauf der Erkrankung?
- b) Inwieweit ändert sich der histologische und zytologische Befund von Non-Hodgkin-Lymphomen der Haut bei ein- und demselben Patienten mit unterschiedlicher Lokalisation (bei gleichem Zeitpunkt der Biopsieentnahme)?
- c) Inwieweit korreliert der klinische Befund mit den histologischen und zytologischen Befunden der Schnittpräparate?
- d) Welche Konsequenzen für die Anwendbarkeit der Kiel-Klassifikation auf maligne Non-Hodgkin-Lymphome der Haut ergeben sich aus den Untersuchungen dieser Arbeit?

1.5. Semidünnschnitte und Paraffinschnitte und deren Verwendung in der Arbeit

Der histologische Befund ist einer der wichtigsten Stützpfeiler in der Diagnostik der Hautlymphome. Auch in dieser Arbeit werden die Diagnosen anhand von Schnittpräparaten gestellt. Dabei werden Paraffinschnitte und Semidünnschnitte verwendet.

Wie bereits in einer ausführlichen Studie gezeigt wurde (Schmoeckel 1980), eignen sich Semidünnschnitte gut zur Differenzierung von Zellen im Gewebe. Sie sind dünner als Paraffinschnitte und stellen die zytologischen Details der Infiltratzellen genauer dar. Mit einiger Erfahrung lassen sich die lymphatischen Zellen gut von einander abgrenzen, und es wird möglich, die Zellzusammensetzung der Lymphome zu bestimmen. Der prozentuale Anteil der verschiedenen lymphoiden Zellen dient dann als Grundlage zur Diagnose des Lymphomtyps. Gegenüber Ultradünnschnitten haben Semidünnschnitte den Vorteil, daß sie eine größere Fläche mit wesentlich mehr Zellen erfassen und somit einen besseren Überblick und eine bessere Aussage über die Zusammensetzung des Infiltrates gewährleisten. Außerdem ist die Herstellung von Ultradünnschichten aufwendiger als die Herstellung von Semidünnschnitten und man benötigt zu deren Betrachtung ein Elektronenmikroskop.

Paraffinschnitte ergeben zwar ein weniger genaues Bild der einzelnen Zelltypen, haben aber eine größere Fläche und vermitteln daher einen guten Überblick über das Verteilungsmuster der Zellen im Gewebe. Sie wurden daher als Ergänzung zu den Semidünnschnitten und zum besseren Überblick über die gesamte Architektur des Infiltrates verwendet. Man unterscheidet bei malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der Haut sogenannte T-Zell- und B-Zell-Muster (Braun-Falco, Burg, Schmoeckel 1981). Bei T-Zell-Lymphomen herrscht eine Affinität der

lymphoiden Zellen zur Epidermis vor (Epidermitropie) und das Infiltrat erscheint diffus verteilt (T-Zell-Muster). Bei B-Zell-Lymphomen besteht geringe Epidermotropie, das Infiltrat ist eher nodulär und schärfer begrenzt (B-Zell-Muster). Oft beobachtet man eine sogenannte Grenzzone, eine infiltratfreie Zone zwischen Epidermis und Infiltrat, die bei T-Zell-Lymphomen in der Regel fehlt. Diese Charakteristika der Lymphomtypen lassen sich anhand von Paraffinschnitten aufstellen, weniger gut jedoch mit Hilfe der kleinflächigen Semidünnschnitte.

1.6. Morphologische und funktionelle Aspekte der wichtigsten in dieser Arbeit berücksichtigten Zelltypen

1.6.1. Funktionelle Aspekte

Die Zellen des lymphatischen Systems bilden vermutlich mit den "fixen und freien Bindegewebszellen" (Fibroblasten, Fibrozyten, Histiozyten, Granulozyten) eine funktionelle Einheit im Dienste der Immunabwehr. Über die komplexen Zusammenhänge der interzellulären Vorgänge ist bisher nur wenig bekannt und vieles hypothetisch.

B- und T- Lymphozyten entstehen wahrscheinlich aus einer gemeinsamen Stammzelle im Knochenmark. Während ihrer Reifung (wobei der Thymus bei den T-Zellen eine wichtige Rolle spielt) durchlaufen die Lymphozyten mehrere Stadien, die unter anderem durch spezifische Membranrezeptoren gekennzeichnet sind (Stein et al. 1981). Nach entsprechender Stimulation transformieren sich die Lymphozyten wahrscheinlich über ein Blastenstadium in Zellen mit spezifischer Abwehrfunktion. Das Übergangs- oder Blastenstadium wird durch blastenartige Zellen (Immuno-, Lympho-, Zentroplasmablasten) repräsentiert. Es können sich so aus

T- Lymphozyten z.B. Helfer-, Suppressor- oder Killerzellen differenzieren, aus B-Lymphozyten Plasmazellen, Zentrozyten oder Gedächtniszellen. Die genaue Reihenfolge der zellulären Entwicklung ist zur Zeit noch nicht ohne Widersprüche (Stein et al. 1981) und muß demnach als hypothetisch angesehen werden.

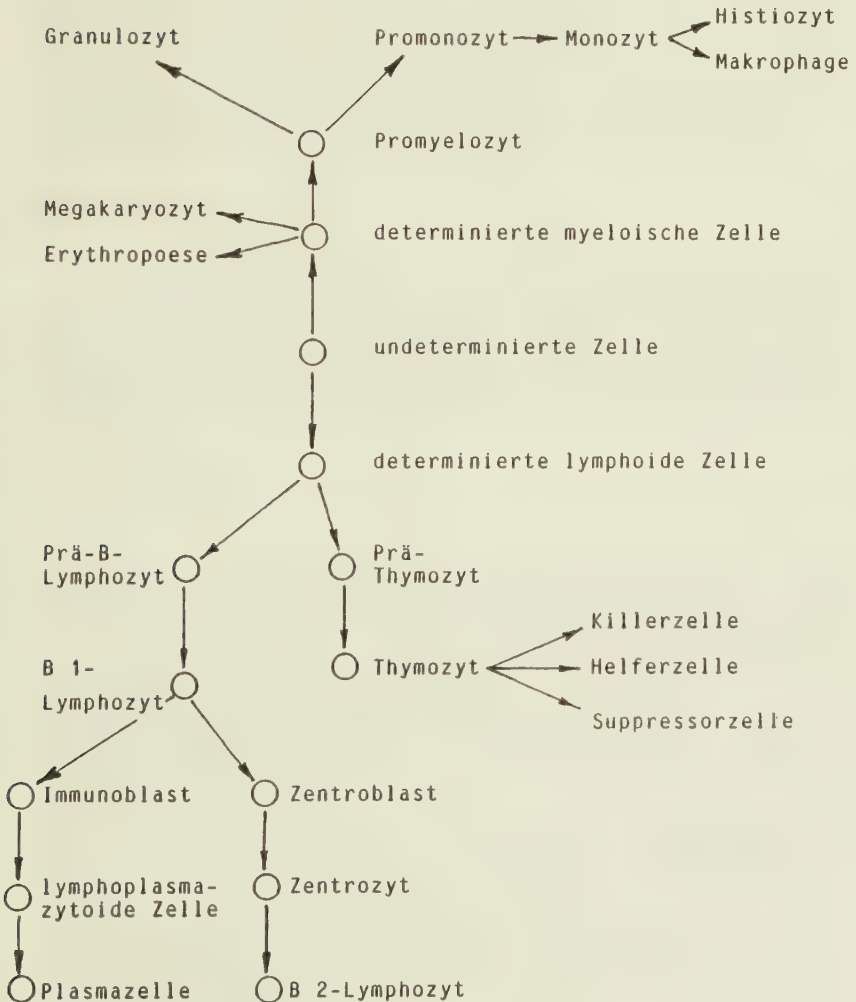
Für die Umwandlung in Blasten und für die weitere Differenzierung der Lymphozyten sind neben stimulierenden Antikörpern auch humorale Faktoren und ein bestimmtes Mikromilieu von Bedeutung. Das scheint sowohl für benigne, als auch für maligne Prozesse zuzutreffen. So nimmt man an, daß interdigitierende Retikulumzellen, die regelmäßig in Lymphknoten vorkommen, in malignen Lymphomen der Haut für deren Pathogenese eine Rolle spielen könnten (Hengermann et al. 1982). Jedoch ist ihr Vorkommen in der Haut noch nicht zweifelsfrei nachgewiesen worden. Ebenso entspricht das Auftreten von Granulozyten und Histiozyten dafür, daß diese Zellen nicht nur in der physiologischen Immunabwehr, sondern auch bei den proliferativen Prozessen der Hautlymphome kooperierende Aufgaben erfüllen könnten.

Im Hinblick auf mögliche Zusammenhänge zwischen lymphoiden Zellen und Bindegewebszellen wurden in dieser Arbeit die fixen und freien Bindegewebszellen mitberücksichtigt.

Auf der nächsten Seite folgt ein schematischer Überblick über die Entwicklung der verschiedenen lymphatischen Zellen.

Hypothese zur Abstammung der verschiedenen Zelltypen

Schema nach Burg, Braun-Falco 1983



1.6.2. Morphologie der lymphoiden Zellen

(Siehe auch schematische Darstellung auf Seite 22)

Lymphozyten:

Sie stellen eine heterogene Zellgruppe (B- und T-Lymphozyten) dar und sind anhand morphologischer Kriterien nicht zu unterscheiden. Sie können jedoch mit Hilfe immunologischer Zellmarker in verschiedene Untergruppen aufgegliedert werden. Unter dem Mikroskop erscheinen sie als kleine Zellen mit geringer Färbung des Zytoplasmas. Ihre Kerne sind klein, rund, mit dichtem Chromatin und kleinen, unauffälligen Nukleolen.

Sézary-Zellen:

Es handelt sich um kleine bis mittelgroße Lymphozyten mit kleinem bis mittelgroßem zerebriform gelapptem Nukleus und schmalem Zytoplasmasaum. Die Zellen treten beim Sézary-Syndrom häufig auf, sind jedoch nicht dafür spezifisch. Im Semidünnschnitt können sie von anderen Lymphozyten unterschieden werden.

Zentrozyten:

Diese Zellen kommen normalerweise in Keimzentren von Lymphknoten vor und lassen sich immunologisch dem B-Zelltyp zuordnen. Es ist noch nicht eindeutig nachgewiesen, ob Zentrozyten von Zentroblasten abstammen oder umgekehrt (Collins 1975; Lennert 1978). Zentrozyten sind kleine Zellen mit schmalem, hellem Zytoplasma, gekerbten Kernen und kleinen Nukleolen.

Zentroblasten:

Es sind größere Zellen ohne gekerbte Kerne. Die Kerne sind groß, oval oder rund, mit fein verteiltem Chromatin und

mehreren Nukleolen. Sie kommen auch in den Keimzentren von Lymphfollikeln vor und weisen B-Zell-Marker an der Zellmembran auf.

Immunoblasten:

Sie entwickeln sich aus kleinen Lymphozyten nach geeigneter Stimulation. T- und B-Immunoblasten lassen sich lichtmikroskopisch nicht unterscheiden. Sie sind groß, mit breitem, basophilem Zytoplasmasaum. Die großen, runden oder ovalen Kerne enthalten einen oder zwei prominente Nukleolen. Die Nukleolen befinden sich meist in Kernmitte.

Plasmazellen:

Es sind Effektorzellen der B-Lymphozyten und bilden Immunglobuline. Der Radspeicherkern ist im basophilen Zytoplasma randständig lokalisiert. Immunoblasten, Plasmablasten, Follikelzentrumzellen und B-Lymphozyten können Vorläufer von Plasmazellen sein.

Lymphoplasmazytoide Zellen:

Sie stehen zwischen Lymphozyt und Plasmazelle. Es sind kleine Zellen mit hellem Zytoplasmasaum, kleinen, runden, exzentrisch gelegenen Kernen und kleinen Nukleolen. Das Kernchromatin kann radspeichenartig angeordnet sein. Lymphoplasmazytoide Zellen können Immunglobuline enthalten.

T-Lymphoblasten:

Diese wenig differenzierten Zellen sind mittelgroß, ihre Kerne sind gekerbt. Auf der Zellmembran lassen sich immunologisch T-Zell-Marker nachweisen.

Es folgt eine schematische Darstellung der oben beschriebenen lymphoiden Zellen.

Zu 1.0.2. Morphologie der lymphoiden Zellen (nach G. Burg, O. Braun-Falco, 1983)

Zelltypen	Schemata	Zellgröße	Zytoplasma	Zellkern	Kernchromatin	Lukioleiten
Lymphocyten		5-7 µm	wenig	klein rund	dicht	klein unauffällig
Sézary-Zellen		7-9 µm	wenig	klein zenaform	dicht	klein unauffällig
Lymphoplasma- zytoide Zellen		7-10 µm	wenig basophil	klein rund randständig	radspeichen- artig	klein unauffällig
Plasmazellen		über 10 µm	reichlich basophil	klein rund randständig	radspeichen- artig	klein unauffällig
Zentrocyten		5-7 µm	wenig	gekerbt eingerollt	dicht arrangiert	klein unauffällig
Zentroblasten		über 10 µm	mäßig bis reichlich basophil	groß, oval manchmal gekerbt	locker arrangiert	mehrere mittelgroße zentral oder am Kernrand ange- ordnet
Immunoblasten		über 10 µm	reichlich basophil	groß oval	locker arrangiert	groß prominent in Kernmitte
T-Lymphoblasten		7-10 µm	wenig basophil	mittelgroß bis groß oft gekerbt	mäßig dicht	klein bis mittelgroß

2. Material und Methoden

2.1 Auswertung der Schnitte

Wie schon in der Einleitung erwähnt, stützt sich diese Arbeit auf die Analyse von Schnittpräparaten. Zur groben Beurteilung des Infiltrates wurden zunächst Paraffinschnitte herangezogen. Schon bei geringer Vergrößerung ließ sich durch das Mikroskop feststellen, ob das Infiltrat eher ein T- oder ein B-Zell-Muster aufwies. Bei starker Vergrößerung konnte man zwar im Paraffinschnitt kleine und mittelgroße Lymphozyten und Sézary-Zellen nicht von einander unterscheiden, doch hoben sich blastenartige Zellen, eosinophile Granulozyten und Plasmazellen gut vom lymphozytenreichen Gewebe ab. Auf diese Weise bekam man einen groben Eindruck von der Art des Infiltrates: Überwiegend kleinzellig (lymphozytisch), überwiegend großzellig (blastisch), oder polymorph (kleine und große Zellen). Gleichzeitig konnte man sich ein Bild davon machen, ob sich bestimmte Zelltypen stellenweise konzentrieren, oder ob sie gleichmäßig über das gesamte Präparat verteilt sind. Danach erst erfolgte die genaue Analyse am Semidünnschnitt.

Die Semidünnschnitte wurden bei 100-facher Vergrößerung unter Ölimmersion ausgewertet. Mindestens 100 lymphoide Zellen wurden pro Schnitt ausgezählt und anhand ihrer charakteristischen, morphologischen Eigenschaften differenziert. Auf diese Weise wurde der prozentuale Anteil folgender lymphoider Zellen des Infiltrates bestimmt: Kleine Lymphozyten, mittelgroße Lymphozyten, Sézary-Zellen, Plasmazellen, Zentrozyten, Zentroblasten, Lymphoblasten, Immunoblasten, Plasmablasten. Ergänzend wurde der Gehalt an retikulären Stützzellen (Histiozyten, eosinophile, basophile und neutrophile Granulozyten, interdigitierende Retikulumzellen) und an Mitosen ermittelt, indem pro Schnitt zehn Gesichtsfelder (entsprechend einer Fläche von $0,13 \text{ mm}^2$)

bei gleicher Vergrößerung ausgezählt wurden. Anschließend wurden die Zahlenwerte, die sich nach Betrachtung von zehn Gesichtsfeldern ergaben, auf eine Fläche von 1 mm^2 umgerechnet.

Für die Fragestellung der Arbeit war es vor allem wichtig, auf Unterschiede in der Zellzusammensetzung oder der Infiltratstruktur derjenigen Schnittpräparate zu achten, die von demselben Patienten stammen. Dabei wurde ein besonderes Augenmerk auf den Anteil der blastischen Zellen gerichtet, dem man eine Korrelation mit der Schwere des Krankheitsbildes, bzw. laut Kiel-Klassifikation mit dem Malignitätsgrad des Lymphoms, zuschreibt.

2.2. Herstellung der Paraffinschnitte

Die fixierten Biopsien aus klinisch auffälligen Hauterscheinungen wurden im Vakuumautotechnikum Ultea 2 24 Stunden in Xylol dehydriert. Nach Einbettung in Paraplast wurden 4μ bis 6μ dicke Schnitte angefertigt, die auf Objektträgern mit HE oder Giemsa angefärbt wurden.

2.3. Herstellung der Semidünnschnitte

Anteile der in Lokalanästhesie entnommenen Biopsien wurden mit Rasierklingen senkrecht zur Hautoberfläche in ca. 5 mm lange Zylinder geschnitten. Nach dreistündiger Fixierung in eiskaltem einprozentigem OsO_4 (in 0,1 M Phosphatpuffer Ph 7,4 gelöst) wurden die Schnitte in Äthanol und Propylenoxyd dehydriert und in Epon eingebettet. 1μ dicke Schnitte wurden mit dem Reichert Ultramikrotom OmU2 angefertigt und auf dem Objektträger mit Methylenblau Azur 2 gefärbt.

2.4. Patientengut (Krankheitsverläufe, Stadien und Ausmaß der Erkrankung)

Für diese Studie wurden 27 Patienten ausgewählt, die an

Non-Hodgkin-Lymphomen der Haut erkrankt waren. Patienten mit nicht klassifizierbaren Lymphomen wurden von der Studie ausgeschlossen. Alle Patienten wurden in der Dermatologischen Klinik der Universität München behandelt.

2.4.1. T-Zell-Lymphome

2.4.1.1. Immunoblastisches Lymphom

Einer der Patienten, der an einem T-Zell-Lymphom erkrankt war, hatte von Anfang an ein immunoblastisches Lymphom. Dieser Patient (Fall 4, geb. 1908, männlich) hatte vom Beginn der ersten Symptomatik bis zum Exitus letalis eine Überlebenszeit von nur 2,5 Jahren. Bei Krankheitsbeginn zeigten sich fleckige Erytheme mit Juckreiz. Innerhalb von zwei Monaten traten dann Infiltrationen hinzu, neben generalisiertem Lymphknotenbefall. Nach einem Jahr zeigten sich erste tumoröse Veränderungen, die sich präfinal rapide ausbreiteten. Eine Beteiligung von Leber und Milz kam hinzu. Der Patient verstarb bei stark reduziertem Allgemeinzustand infolge einer Pneumonie.

2.4.1.2. Sézary-Syndrom

Drei weitere Patienten mit T-Zell-Lymphomen waren an einem Sézary-Syndrom erkrankt. Sie zeigten unterschiedliche Krankheitsverläufe. Eine Patientin (Fall 5, geb. 1897, weiblich) verstarb innerhalb von neun Monaten seit dem Auftreten erster Symptomatik. Fast gleichzeitig mit einer juckenden, diffusen Rötung des gesamten Integuments erschienen multiple Tumoren, die sich trotz Zytostatika- und Strahlentherapie vermehrten. Im Blut traten Sézary-Zellen auf, eine Mitbeteiligung der Lymphknoten und der Leber wurde schon bald nachgewiesen. Der Tod trat bei zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes und rezidivierender Pyelonephritis ein.

Bei der zweiten Patientin mit einem Sézary-Syndrom (Fall 1, geb. 1899, weiblich) konnte man einen vierjährigen Krankheitsverlauf beobachten. Zu Krankheitsbeginn stellte sich eine generalisierte Hautrötung mit Juckreiz ein. Nach drei Jahren bildeten sich Tumoren aus unter zusätzlichem Befall multipler Lymphknoten, der Milz und des Knochenmarks.

Der dritte Patient, der unter einem Sézary-Syndrom litt (Fall 16, geb. 1897, männlich), zeigte ebenfalls einen mehrjährigen Krankheitsverlauf, wobei der Beginn eher für eine Mykosis Fungoides typisch war. Es traten zunächst mehrere einzelne, zum Teil infiltrierte Herde auf. Später jedoch konnte man Sézary-Zellen im Blut nachweisen. Zugleich stellte sich eine generalisierte Rötung der Haut ein und der Befall mehrerer Lymphknoten.

2.4.1.3. Mycosis fungoides

Dreizehn Patienten, die an einem T-Zell-Lymphom erkrankt waren, litten unter einer Mycosis fungoides. Sie hatten alle zum Zeitpunkt der ersten Diagnosestellung ein Alter von 40 Jahren überschritten. Der jüngste Patient war 1933 geboren, der älteste 1901. Neun von dreizehn Patienten waren männlich, vier weiblich. Zum Zeitpunkt der ersten Biopsieentnahme waren vier Patienten im Stadium 2, neun Patienten im Stadium 3 einer Mycosis fungoides. Die Krankheitsdauer variierte sehr stark zwischen relativ kurzen Verläufen von zwei Jahren und einer Dauer von 30 Jahren vom Beginn erster Hauterscheinungen an.

2.4.2. B-Zell-Lymphome

An B-Zell-Lymphomen der Haut waren insgesamt zehn der hier untersuchten Patienten erkrankt. Davon litten vier Patienten an einem plasmazytischen Lymphom bzw. Immunozytom, vier Patienten an einem lymphozytischen B-Zell-Lymphom und zwei Patienten an einem zentrozytischen Lymphom. Sechs Patienten

waren männlich, vier weiblich. Der jüngste Patient war 1939 geboren, der älteste 1896. Die Erkrankungsdauer variierte bei den hier beschriebenen Fällen zwischen 2,5 und 9 Jahren.

2.5. Entnahme der Biopsien

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf der Verlaufsbeobachtung. Um den Krankheitsverlauf beurteilen zu können, mußten pro Patient mindestens zwei Biopsien an verschiedenen Terminen entnommen werden. Bei fünf Fällen von T-Zell-Lymphomen und bei drei Fällen von B-Zell-Lymphomen wurden die Biopsien am gleichen Tag oder nur mit einem Intervall von ein bis zwei Tagen entnommen, jedoch von unterschiedlichen Körperstellen. Den Zeitpunkt der Biopsieentnahme, die Lokalisation der untersuchten Hautprobe sowie Diagnosen, Geburtsjahr und Geschlecht zeigen die nun folgenden Tabellen.

2.6. Verschiedene Daten zum Patientengut

2.6.1. T-Zell-Lymphome, zeitlicher Verlauf

Patient	Diagnose	Zeitpunkt der Biopsieentnahmen		Lokalisation
		Semidünnschnitt	Paraffinschnitt	
Fall 1 geb. 1899 weiblich	Sézary-Syndrom	30.10.75	30.10.75	Rumpf links
		12.11.75	12.11.75	li.Unterschenkel
		06.08.76	06.08.76	li.Mundwinkel
Fall 2 geb. 1917 männlich	Mycosis fungoides 3	11.06.76	11.06.76	linker Bauch
		08.05.79	08.05.79	linke Leiste
		05.07.79	05.07.79	

(Fortsetzung nächste Seite)

(Fortsetzung T-Zell-Lymphome, zeitlicher Verlauf)

Patient	Diagnose	Zeitpunkt der Biopsieentnahmen		Lokalisation
		Semidünnschnitt	Paraffinschnitt	
Fall 3 geb. 1933 männlich	Mycosis fungoides 2 - 3	24.09.80	24.09.80	li. Oberarm
		26.09.80		li. Unterarm
		09.06.78	09.06.78	li. Oberschenkel
		19.12.79	19.12.79	re. Unterarm
		25.03.80	25.03.80	li. Kniekehle
Fall 4 geb. 1908 männlich	Immuno- blastisches Lymphom	15.07.77	15.07.77	re. Oberschenkel
		19.08.77	19.08.77	re. Schulter
		03.01.79	03.01.79	Capillitium re.
Fall 5 geb. 1897 weiblich	Sézary- Syndrom	16.05.75		Brust
		26.05.75	26.05.75	li. Unterarm
Fall 6 geb. 1921 männlich	Mycosis fungoides 3	12.05.81	12.05.81	re.Flanke oben
		12.05.81		re.Flanke unten
		03.07.81	03.07.81	li.Unterarm
Fall 7 geb. 1901 weiblich	Mycosis fungoides 3	11.06.75	11.06.75	rechte Leiste
		11.06.75		rechte Flanke
		08.10.74		Rücken
		20.03.75	20.03.75	li.Oberschenkel
		25.06.75	25.06.75	linke Flanke
Fall 8 geb. 1923 weiblich	Mycosis fungoides 3	10.05.76		
		22.08.77	22.08.77	li.Oberschenkel
Fall 9 geb. 1912 männlich	Mycosis fungoides 3	23.03.76	23.03.76	li.Oberschenkel
		18.01.77	18.01.77	Brust rechts
Fall 10 geb. 1922 männlich	Mycosis fungoides 3	08.06.79	08.06.79	Thorax rechts
		08.10.80	08.10.80	Kopf
		14.05.80		rechter Arm

(Fortsetzung nächste Seite)

(Fortsetzung T-Zell-Lymphome, zeitlicher Verlauf)

Patient	Diagnose	Zeitpunkt der Biopsieentnahmen		Lokalisation
		Semidünnschnitt	Paraffinschnitt	
Fall 11 geb. 1908 weiblich	Mycosis fungoides 3	31.03.78	31.03.78	Rücken rechts
		23.11.78	23.11.78	
		31.08.79	31.08.79	Knie links
		26.02.80	26.02.80	Stirn
		27.02.80		
		23.02.81		re. Oberarm
		23.02.81		re. Oberschenkel
		26.02.81	26.02.81	Hals
		01.09.81	01.09.81	linke Schulter
Fall 12 geb. 1920 männlich	Mycosis fungoides 2	24.04.81		li. Oberarm
		12.06.81	12.06.81	Rücken links
Fall 13 geb. 1902 männlich	Mycosis fungoides 2	23.11.73	23.11.73	Rücken rechts
		23.07.74	23.07.74	li. Unterarm
Fall 14 geb. 1902 männlich	Mycosis fungoides 3	12.05.75	12.05.75	Stirn
		07.07.75	07.07.75	linke Hüfte
Fall 15 geb. 1901 weiblich	Mycosis fungoides 3	16.09.76		Bauch
		27.08.79		Nasenbereich
Fall 16 geb. 1897 männlich	Sézary-Syndrom	21.09.76	21.09.76	li. Glutäus
		15.10.76	15.10.76	linke Brust

2.6.2. 1-Zell-Lymphome, unterschiedliche Lokalisation

Patient	Diagnose	Zeitpunkt der Biopsieentnahme		Lokalisation
		Semidünnschnitt	Paraffinschnitt	
Fall 3 geb. 1933 männlich	Mycosis fungoides 2	24.09.80 26.09.80	24.09.80	li. Oberarm li. Unterarm
Fall 6 geb. 1921 männlich	Mycosis fungoides 2	12.05.81 12.05.81	12.05.81	re. Flanke oben re. Flanke unten
Fall 7 geb. 1901 weiblich	Mycosis fungoides 3	11.06.75 11.06.75	11.06.75	rechte Leiste rechte Flanke
Fall 11 geb. 1908 weiblich	Mycosis fungoides 3	26.02.80 27.02.80 23.02.81 23.02.81	26.02.80	Stirn re. Oberschenkel re. Oberarm Gesäß
Fall 17 geb. 1905 männlich	Mycosis fungoides 3	11.04.75 11.04.75	11.04.75	li. Unterarm re. Unterarm

2.6.3. B-Zell-Lymphome, zeitlicher Verlauf

Patient	Diagnose	Zeitpunkt der Biopsieentnahmen		Lokalisation
		Semidünn- schnitt	Paraffin- schnitt	
Fall 18 geb. 1908 weiblich	Immuno- zytom	29.04.75 13.03.77		re. Fußbrücken re. Unterschenkel
Fall 19 geb. 1907 männlich	Immuno- zytom	15.02.77 11.03.77 07.12.77 24.08.71	15.02.77 11.03.77 07.12.77 24.08.71	Nabel Stirn Nacken Schläfe rechts
Fall 20 geb. 1901 weiblich	Immuno- zytom	15.03.76 18.11.76	15.03.76 18.11.76	re. Vorfuß rechter Fuß
Fall 21 geb. 1896 weiblich	zentro- zytisches Lymphom	27.02.74 14.05.74	27.02.74 14.05.74	re. Unterschenkel re. Unterschenkel
Fall 22 geb. 1903 männlich	lympho- zytisches Lymphom	04.09.74 04.06.75	04.09.74 04.06.75	re. Halsseite re. Schulter
Fall 23 geb. 1905 weiblich	lympho- zytisches Lymphom	16.01.73 09.05.73	09.05.73	re. Unterarm re. Oberarm
Fall 24 geb. 1908 männlich	lympho- zytisches Lymphom	24.01.80 07.05.80		re. Oberarm Stirn

2.6.4. B-Zell-Lymphome, unterschiedliche Lokalisation

Patient	Diagnose	Zeitpunkt der Biopsieentnahmen		Lokalisation
		Semidünnschnitt	Paraffinschnitt	
Fall 25 geb. 1915 männlich	zentro- zytisches	14.10.80 14.10.80	14.10.80	li. Schulter re. Oberarm
Fall 26 geb. 1939 männlich	Immuno- Zytom	13.04.82 13.04.82	13.04.82	li. Oberarm li. Unterarm
Fall 27 geb. 1918 männlich	lympho- zytisches	22.07.81 22.07.81	22.07.81	linkes Ohr li. Schulter

3. Ergebnisse

3.1. T-Zell-Lymphome

3.1.1. Zeitlicher Verlauf

3.1.1.1. Veränderung der Zellzusammensetzung

Bei drei Patienten zeigten sich im Verlauf der Erkrankung deutliche Veränderungen der Zellzusammensetzung. In allen Fällen stieg der prozentuale Anteil der blastenartigen Zellen an: Im ersten Fall (Fall 1, geb. 1899, weiblich) stieg der Blastenanteil von 12 % auf 28 % innerhalb von neun Monaten, im zweiten Fall von 12 % auf 30 % innerhalb von 18 Monaten (Fall 2, geb. 1917, männlich). Im dritten Fall stieg der Blastenanteil innerhalb von 18 Monaten von 7 % auf 16 %, im vierten Fall von 12 % auf 28 % innerhalb von 18 Monaten (Fall 3, geb. 1921, weiblich).

blieb aber dann über einen längeren Zeitraum konstant (Fall 3, geb. 1933, männlich).

Im ersten Fall handelte es sich um eine Patientin, die an einem Sézary-Syndrom erkrankt war. Sie hatte ein Alter von 74 Jahren erreicht, als eine Rötung des gesamten Integuments mit Juckreiz auftrat. Ab Mai 1976 bildeten sich immer mehr Tumoren, die therapeutisch kaum zu beeinflussen waren. Gleichzeitig wurde im Semidünnschnitt ein Anstieg der Blasten auf 28 % festgestellt. Bald darauf verstarb die Patientin. Bei der Sektion fand man einen multiplen Lymphknotenbefall und eine Beteiligung der Milz und des Knochenmarks. In den Semidünnschnitt-Präparaten, die im Laufe der Krankheit untersucht wurden, fand man folgende Zellen:

Zelltypen	Zeitpunkt der Biopsieentnahme		
	30.10.75	12.11.75	06.08.76
Kleine Lymphozyten	38 %	42 %	52 %
Mittelgroße Lymphozyten	38 %	35 %	16 %
Sézary-Zellen	8 %	11 %	4 %
Lymphoblasten	4 %	7 %	6 %
Immunoblasten	10 %	5 %	22 %
Blasten gesamt	14 %	12 %	28 %

Im zweiten Fall (fall 2, geb. 1917, männlich) handelte es sich um einen Patienten, der an einer Mycosis fungoides erkrankt war. Sein Alter betrug beim Auftreten erster Krankheitssymptome 62 Jahre. Damals (1976) traten fünfmarkstückgroße rote Flecke am Stamm auf, die sich auf die Extremitäten ausbreiteten. Die Herde waren nur gering infiltriert, einem Stadium 2 entsprechend, und der Blastenanteil war mit 12 % relativ niedrig. Im Mai 1979 traten im Gesicht und in der Leistengegend dunkelrote, flache Tumoren auf (Stadium 3).

Innerhalb weniger Wochen verschlimmerte sich das Krankheitsbild rapide (der Anteil der Blasten im Semidünnschnitt stieg in dieser Zeit auf 30 %). Es erschienen immer mehr livid rote, druckdolente, knotige Infiltrate, die zum Teil ulcerierten. Zusätzlich waren in der linken Axilla mehrere Lymphknoten geschwollen, das Allgemeinbefinden hatte sich stark verschlechtert (zunehmende Schwäche, Atemnot, Anämie und Leukozytose). Der Blastenanteil im Semidünnschnitt korrelierte in diesem Fall in einem zunehmend malignen Krankheitsverlauf. Die Semidünnschnitte wiesen folgende Zellzusammensetzung auf:

Semidünnschnitte, Fall 2:

Zelltypen	Zeitpunkt der Biopsieentnahme		
	11.06.76	08.05.79	05.07.79
Kleine Lymphozyten	37 %	37 %	26 %
Mittelgroße Lymphozyten	41 %	36 %	3 %
Sézary-Zellen	2 %	3 %	6 %
Fibroblasten	-	3 %	1 %
Lymphoblasten	7 %	18 %	20 %
Immunoblasten	5 %	3 %	10 %
Blasten gesamt	12 %	21 %	30 %

In den Fällen 1 und 2 korreliert also der Anstieg der blastenartigen Zellen im Semidünnschnitt mit einer Verschlechterung des Krankheitsbildes.

Paraffinschnitte der Fälle 1 und 2:

Die zugehörigen Paraffinschnitte der beiden oben genannten Fälle zeigen keine deutlichen Unregelmäßigkeiten in der Zellverteilung wie zum Beispiel eine lokale Ansammlung von

Blasten, die eine Blastenvermehrung im Semidünnschnitt hätte vortäuschen können. Alle Paraffinschnitte wiesen die Merkmale eines T-Zell-Musters auf wie Epidermotropie, überwiegend diffuse Infiltration und unscharfe Begrenzung herdförmiger Infiltratsverdichtungen.

Fall 3, geb. 1933, männlich:

Im dritten Fall gestaltete sich der klinische Verlauf weniger dramatisch. Beim Auftreten der ersten Symptomatik im Sommer 1977 zeigte die Haut des Patienten eine scheckige, teilweise infiltrierte Rötung. Die Histologie war mit einer Mycosis fungoides Stadium 2 vereinbar. Im Semidünnschnitt war der prozentuale Anteil der Blasten mit 7 % relativ gering. Im Dezember 1979 stieg der Blastenanteil zwar auf 16 %, jedoch änderte sich die Symptomatik nicht wesentlich. Die Zellzusammensetzung der Hautinfiltrate zeigte über mehrere Monate nur geringe Schwankungen. Der Blastenanteil hielt sich mit 16 % immer noch konstant, als auf der Haut mehrere hochrote, derbe, subkutane Knoten erschienen (September 1980). Zu diesem Zeitpunkt gab es keinen Anhalt für eine Generalisierung des Hautlymphoms. Lymphknoten, Leber und Milz waren unauffällig. Dieser eher milde Krankheitsverlauf stimmt gut mit den Ergebnissen der Semidünnschnittanalyse überein. Zwar ergab sich ein Anstieg der Blasten von 7 % auf 15 %, jedoch nahm der Anteil der Blasten im weiteren Verlauf der Erkrankung nicht mehr zu.

Semidünnschnitte, Fall 3:

Zelltypen	Zeitpunkt der Biopsieentnahme				
	9.6.78	19.12.79	25.3.80	24.9.80	26.9.80
Kleine Lymphozyten	53 %	54 %	66 %	68 %	65 %
Mittelgroße Lymphozyten	26 %	22 %	14 %	13 %	16 %
Sézary-Zellen	13 %	7 %	4 %	3 %	1 %
Fibroblasten	1 %	1 %	-	-	-
Lymphoblasten	-	4 %	-	-	1 %
Immunoblasten	7 %	16 %	16 %	16 %	14 %
Blasten gesamt	7 %	16 %	16 %	16 %	15 %

Paraffinschnitte, Fall 3:

Auch in diesem Fall wurden die zugehörigen Paraffinschnitte mitberücksichtigt. Sie zeigten einen leichten bis mäßig-gradigen Epidermotropismus, eine diffuse Verteilung der Infiltratzellen über das gesamte Korium einschließlich der Subcutis mit stellenweise herdförmiger, unscharf begrenzter Verdichtung des Infiltrates. Damit waren die Merkmale eines T-Zell-Musters erfüllt. Es ergab sich auch kein Hinweis auf eine lokale Ansammlung bestimmter Zelltypen. Die blastenartigen Zellen waren ebenso wie die kleinen und mittelgroßen Lymphozyten gleichmäßig im gesamten Infiltrat verteilt.

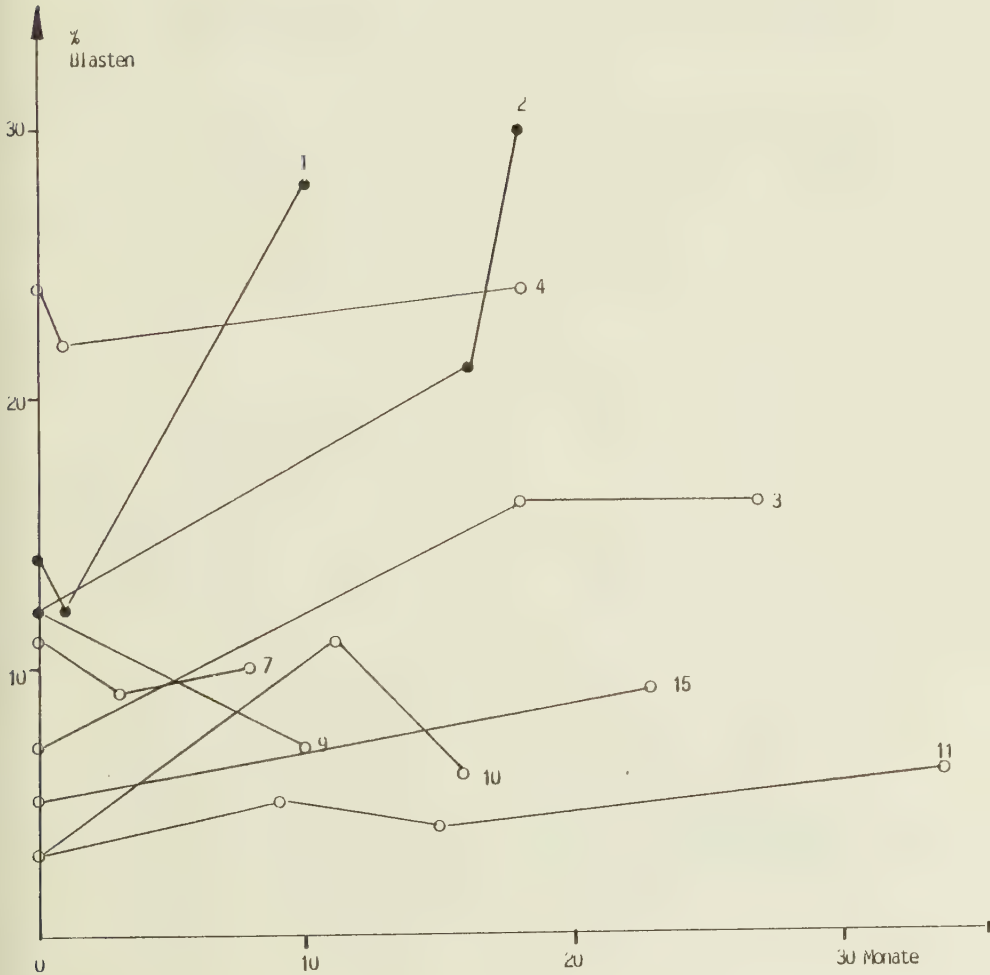
Zusammenfassung:

Zusammenfassend läßt sich über die drei Fälle, die im Verlauf der Erkrankung einen Anstieg der Blasten aufwiesen, folgendes sagen:

Der Patient, der unter einer Mycosis fungoides litt (Fall 3) und im Verlauf der Erkrankung einen Anstieg der Blasten von 7 % auf 16 % zu verzeichnen hatte, erfuhr während der dreijährigen Verlaufsbeobachtung keine Verschlechterung des Krankheitsbildes. Dagegen zeigten die beiden Patienten mit einem Blastenanstieg von weit über 20 % (Fall 1 und 2) eine massive Zunahme der Tumorbildung und eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Dabei stieg der prozentuale Anteil der Blasten im Fall 1 von 14 % im Oktober 1975 auf 28 % im August 1976, im Fall 2 von 12 % im Juni 1976 auf 30 % im Juli 1979.

Graphische Darstellung zum Blastenanstieg der Fälle 1 und 2
im Vergleich zu einigen anderen T-Zell-Lymphomen.

(Die Kurven wurden mit den entsprechenden Kennnummern der
einzelnen Fälle bezeichnet)



3.1.1.2. Konstanz der Zellzusammensetzung

a) Blastenanteil über 20 %

Ein Patient (Fall 4, geb. 1908) hatte im Semidünnschnittpräparat einen im Krankheitsverlauf gleichbleibend hohen Anteil an blastenartigen Infiltratzellen (24 %). Dieser Patient wies einen besonders dramatischen klinischen Verlauf seiner Krankheit auf. Er war bereits 2,5 Jahre nach dem Auftreten der ersten Krankheitssymptome verstorben. Als im Juli 1977 die ersten fleckigen, stark juckenden Erytheme auftraten (an der Brust, am Rücken, an den Extremitäten und in der Glutäalregion), fand man im Semidünnschnitt bereits einen Blastenanteil von 24 %, obwohl klinisch eine Mycosis fungoides Stadium 1 (Erytheme ohne Infiltration) vorzuliegen schien. Die Lymphknoten waren zu diesem Zeitpunkt unauffällig, Milz und Leber szintigraphisch ohne Hinweis auf pathologische Veränderungen.

Bereits zwei Monate später fanden sich in der linken Axilla und in der linken Leiste ein bleistiftdicker, fünf cm langer, derber Strang oberhalb des Leistenbandes. Die erythematösen Herde an der Haut waren stellenweise deutlich infiltrierte. Bei der Leberblindpunktion ergaben sich Hinweise auf lymphozytäre Infiltrate im Sinne eines malignen Lymphoms. Der Semidünnschnitt vom August 1977 wies wiederum einen hohen Blastenanteil von 22 % auf. Unter PUVA-Bestrahlung und interner Kortikoidtherapie wurden die Hauterscheinungen vorübergehend gebessert, bis im Januar 1979 mehrere Hauttumoren auftraten: Auf universell geröteter Haut sah man neben deutlichen Infiltraten mehrere halbkugelige, kalottenartig erhabene Knoten mit einem Durchmesser zwischen 1 und 2 cm an Stirn und Schläfe, ferner multiple erbsgroße Knoten an Schultern, Oberarmen, Brust, seitlich im Gesicht und am Hals. In der

linken und rechten Axilla konnte man fingerdicke, walzenartige Stränge tasten, der histologische Befund eines exzi- dierten Lymphknotens ergab ein immunologisches Lymphom. Die Leber erschien im Szintigramm deutlich vergrößert. Das Semidünnschnitt-Präparat aus der Haut enthielt wiederum 24 % Blasten. Trotz Zytostatika-Therapie konnte ein wei- teres Tumorwachstum nicht mehr aufgehalten werden. Der Pa- tient verstarb schließlich nach allgemeinem Kräfteverfall im Juli 1979.

Der hohe Anteil der Blasten in den Semidünnschnitten, der auf ein Lymphom von hohem Malignitätsgrad hinweist, stimm- te in diesem Fall gut mit dem klinischen Verlauf überein.

Semidünnschnitte, Fall 4:

Zelltypen	Zeitpunkt der Biopsieentnahme		
	15.07.77	19.08.77	03.01.79
Kleine Lymphozyten	48 %	49 %	45 %
Mittelgroße Lymphozyten	23 %	21 %	37 %
Sézary-Zellen	5 %	8 %	2 %
Fibroblasten	-	-	2 %
Lymphoblasten	7 %	5 %	2 %
Immunoblasten	24 %	22 %	24 %

Paraffinschnitte, Fall 4:

Die zugehörigen Paraffinschnitte wiesen ein typisches T-Zell-Muster auf mit geringgradiger Epidermotropie und einer diffusen Infiltration wechselnder Dichte des gesam- ten Coriums. Die verschiedenen Zelltypen waren gleichmäßig im Infiltrat verteilt.

b) Blastenanteil unter 20 %:

Die Patienten, deren Semidünnschnitt-Präparate einen geringen prozentualen Anteil an Blasten enthielten, bildeten die größte Gruppe unter den T-Zell-Lymphomen. Es sind insgesamt zwölf Patienten, die fast alle einen mehrjährigen, relativ milden Krankheitsverlauf aufwiesen, was auch in Anbetracht der geringen Anzahl blastenartiger Zellen zu erwarten war. Die einzige Ausnahme bildet eine Patientin mit einem Sézary-Syndrom (Fall 5, geb. 1897), die im folgenden Abschnitt vorgestellt wird.

Fall 5, geb. 1897, weiblich:

Als die Biopsien im Mai 1975 entnommen wurden, litt die Patientin bereits vier Monate unter einem Sézary-Syndrom mit einer stark juckenden, diffusen Rötung des gesamten Integuments und Bildung mehrerer Knoten. Im Leberszintigramm traten multiple Parenchymdefekte auf, die Leberbiopsie ergab eine mäßig chronisch-entzündliche Reaktion des portalen Mesenchyms mit vereinzelt atypischen, lymphoiden Zellen.

Im weiteren Krankheitsverlauf kam es zu einer zunehmenden Verschlechterung des Allgemeinzustandes und zu mehreren Komplikationen, wie hochfieberhafter Pyelonephritis, beidseits ascendierender Thrombophlebitis der Unterschenkel und Bronchopneumonie. Nach zunehmender Niereninsuffizienz und Fieberanstieg auf über 40 Grad verstarb schließlich die Patientin nach einem neunmonatigen Krankheitsverlauf am 06.10.75 in einem Alter von 78 Jahren.

Der geringe Anteil an Blasten im Semidünnschnitt, der einem Lymphom niedrigen Malignitätsgrades entsprechen würde, steht in diesem Fall im Widerspruch zu dem fulminanten Krankheitsverlauf. Jedoch mag der schlechte Allgemeinzustand der Patientin und die Multimorbidität (Thrombo-

phlebitis, Pyelonephritis und Niereninsuffizienz, Pneumonie) den baldigen Tod ebenso mitbestimmt haben wie die Grunderkrankung (Sézary-Syndrom).

Semidünnschnitte, Fall 5:

Zelltypen	Zeitpunkt der Biopsieentnahme	
	16.05.75	26.05.75
Kleine Lymphozyten	71 %	58 %
Mittelgroße Lymphozyten	14 %	24 %
Sézary-Zellen	10 %	15 %
Lymphoblasten	5 %	2 %

Paraffinschnitte, Fall 5:

Die Paraffinschnitte zeigten ein T-Zell-Muster mit geringem Epidermotropismus und diffuser, sehr dichter Infiltration des gesamten Coriums. Die verschiedenen Zelltypen waren gleichmäßig im Infiltrat verteilt.

Fall 6, geb. 1921, männlich:

Dieser Patient, der einen gleichbleibend hohen Blastenanteil von über 10 % im Semidünnschnitt aufwies, war zu Beginn der Erkrankung (Mycosis fungoides) 60 Jahre alt. Damals zeigten sich ekzematöse Veränderungen an Stamm und Extremitäten, die auf äußerliche Anwendung steroidhaltiger Salben gut ansprachen. Nach vier Jahren, zum Zeitpunkt der Biopsieentnahmen (Mai, Juli 1981) sah man an Hals, Stamm und Extremitäten nummuläre, großflächige Erytheme, livide, infiltrierte Plaques und flach-kalottenförmige, bräunliche, tumoröse kutane Infiltrate. In der rechten Axilla war ein Lymphknoten vergrößert zu tasten. Im Oberbauchsonogramm und im Computertomogramm des Abdomens fand man keinen Anhalt für einen Organbefall. Das klinische Bild entsprach einer Mycosis fungoides Stadium 1 und 2. Insgesamt verlief

die Erkrankung in diesem Fall relativ mild bei einem Blastenanteil von maximal 14 % im Semidünnschnitt.

Semidünnschnitte, Fall 6:

Zelltypen	Zeitpunkt der Biopsieentnahme		
	12.05.81	12.05.81	03.07.81
Kleine Lymphozyten	67 %	57 %	59 %
Mittelgroße Lymphozyten	18 %	23 %	21 %
Sézary-Zellen	4 %	10 %	5 %
Fibroblasten	-	3 %	1 %
Lymphoblasten	10 %	7 %	13 %
Immunoblasten	1 %	-	1 %
Blasten gesamt	11 %	7 %	14 %

Paraffinschnitte, Fall 6:

Bei Betrachtung der Paraffinschnitte ergaben sich keine Hinweise auf ungleichmäßige Verteilung der verschiedenen Zelltypen im Infiltrat. Die Schnitte wiesen ein T-Zell-Muster auf mit mäßig starker Epidermotropie, Mikroabszessen und einem diffusen Infiltrat des gesamten Coriums mit herdförmigen, unscharf begrenzten Verdichtungen.

Fall 7, geb. 1901, weiblich:

Diese Patientin, deren Semidünnschnitte einen etwa konstanten Blastenanteil zwischen 7 % und 11 % aufwiesen, war beim Auftreten erster Hautsymptome bereits 69 Jahre alt. Sie litt zunächst unter ekzematoiden Hauterscheinungen, die nie völlig abheilten. Nach vier Jahren sah man neben unterschiedlich großen, das gesamte Integument betreffenden, zum Teil infiltrierten Erythemen einen 2 mal 2 cm großen, scharf flach erhabenen, indolenten Tumor. Histologisch konnte man die klinische Diagnose einer Mycosis fungoides Stadium 2 und 3 bestätigen. Im Semidünnschnitt

fand sich damals ein Blastenanteil von 11 %. Die Zellzusammensetzung im Semidünnschnitt war ein Jahr später (Juli 1975) nicht wesentlich verändert, der Hautbefund hatte sich in der Zwischenzeit unter Steroidtherapie und Blacklightbestrahlung nicht verschlechtert. Auch hier korreliert der niedrige Blastenanteil des Infiltrates gut mit der relativ geringen Progredienz des Krankheitsverlaufs.

Semidünnschnitte, Fall 7:

Zelltypen	Zeitpunkt der Biopsieentnahme			
	11.06.75	25.06.75	08.10.74	20.03.75
Kleine Lymphozyten	48 %	72 %	38 %	64 %
Mittelgroße Lymphozyten	40 %	18 %	38 %	19 %
Sézary-Zellen	2 %	3 %	6 %	7 %
Lymphoblasten	10 %	7 %	10 %	9 %
Immunoblasten	-	-	1 %	1 %
Blasten gesamt	10 %	7 %	11 %	10 %

Paraffinschnitte, Fall 7:

In den Paraffinschnitten sah man ein typisches T-Zell-Muster mit einem diffusen, bis in die Subcutis reichenden Infiltrat und mäßig starker Epidermotropie. Die verschiedenen Zelltypen waren gleichmäßig verteilt.

Fall 8. geb. 1923, weiblich:

Diese Patientin mit einem Blastenanteil zwischen 7 % und 12 % im Semidünnschnitt wies im August 1977 einen pflaumengroßen, zentral ulzerierten, subcutanen Knoten am linken Oberschenkel auf. Sie war an einer Mycosis fungoides erkrankt und befand sich damals bereits im Stadium 3. Das Allgemeinbefinden der Patientin hatte sich gegenüber dem

Vorjahr, aus dem die erste Biopsie stammte, nicht verschlechtert (Mai 1976). Die Zellzusammensetzung der Semidünnschnitte unterschied sich nur unwesentlich.

Semidünnschnitte, Fall 8:

Zelltypen	Zeitpunkt der Biopsieentnahme	
	10.05.76	22.08.77
Kleine Lymphozyten	37 %	64 %
Mittelgroße Lymphozyten	46 %	64 %
Sézary-Zellen	5 %	1 %
Lymphoblasten	5 %	2 %
Immunoblasten	12 %	5 %
Blasten gesamt	17 %	7 %

Paraffinschnitte, Fall 8:

Im Paraffinschnitt konnte man wiederum ein T-Zell-Muster mit starker Epidermotropie, Mikroabszessen und diffusem, mäßig dichtem bis dichtem Infiltrat erkennen. Die verschiedenen Zelltypen waren gleichmäßig im Infiltrat verteilt.

Fall 9, geb. 1912, männlich:

Dieser Patient mit einem Blastenanteil zwischen 7 % und 12 % im Infiltrat hatte einen elfjährigen Krankheitsverlauf. Als die ersten Hauterscheinungen auftraten, war er 57 Jahre alt. Insgesamt war der Verlauf typisch für eine Mycosis fungoides. Nach dem erythematösen Stadium, das fast sieben Jahre währte, kam es zu vermehrter Infiltration der Hauterscheinungen (März 1976) und danach relativ rasch, innerhalb eines Jahres, im Januar 1977 zu tumorösen Veränderungen der Haut. Im Semidünnschnitt gab es keine wesentlichen Veränderungen in der Zellzusammensetzung, verglichen

man die Biopsien, die während des Plaquestadiums entnommen wurden, mit denjenigen des Tumorstadiums. Der relativ geringe Blastenanteil läßt sich auch hier mit dem langjährigen Krankheitsverlauf gut vereinbaren.

Semidünnschnitte, Fall 9:

Zelltypen	Zeitpunkt der Biopsieentnahme	
	23.03.76	18.01.77
Kleine Lymphozyten	37 %	64 %
Mittelgroße Lymphozyten	46 %	28 %
Sézary-Zellen	5 %	1 %
Lymphoblasten	5 %	2 %
Immunoblasten	7 %	5 %
Blasten gesamt	12 %	7 %

Paraffinschnitte, Fall 9:

Die Paraffinschnitte wiesen neben dem typischen T-Zell-Muster keine Besonderheiten auf. Eine ungleichmäßige Verteilung der verschiedenen Zelltypen ließ sich auch hier nicht feststellen.

Fall 10, geb. 1922, männlich:

Dieser Patient litt zum Zeitpunkt der ersten Biopsieentnahme bereits seit 29 Jahren unter sich allmählich und schubweise ausbreitenden ekzematoiden Hautläsionen, entsprechend einer Mycosis fungoides Stadium 1. Die Biopsien stammten allerdings von leicht infiltrierte Hautbezirken (Stadium 2). Sie enthielten die für eine Mycosis fungoides typischen Zellen mit einem geringen Anteil an Blasten.

Semidünnschnitte, Fall 10:

Zelltypen	Zeitpunkt der Biopsieentnahme		
	08.06.79	14.05.80	08.10.80
Kleine Lymphozyten	59 %	74 %	70 %
Mittelgroße Lymphozyten	31 %	74 %	70 %
Sézary-Zellen	5 %	3 %	6 %
Fibroblasten	2 %	-	-
Lymphoblasten	-	2 %	2 %
Immunoblasten	3 %	9 %	4 %
Blasten gesamt	3 %	11 %	6 %

Paraffinschnitte, Fall 10:

In den Paraffinschnitten sah man typische T-Zell-Muster mit starker Epidermotropie und diffuser Infiltration mit herdförmigen bis bandförmigen, unscharf begrenzten Verdichtungen im oberen und mittleren Corium. Es herrschte eine gleichmäßige Verteilung aller Zelltypen im Infiltrat.

Fall 11, geb. 1908, weiblich:

Diese Patientin war bei Beginn der ersten Hautsymptome 64 Jahre alt. Zum Zeitpunkt der Biopsieentnahme im März 1978 hatte die Patientin bereits einen sechsjährigen Krankheitsverlauf hinter sich und befand sich im Tumorstadium einer Mycosis fungoides. Am gesamten Integument sah man münz- bis handtellergröße, unscharf begrenzte, bizarr konfigurierte, rötlich-bräunliche Erytheme ohne Schuppung. In der rechten Leiste konnte man einen walnußgroßen, derben, mäßig verschieblichen Lymphknoten tasten. Am Rücken, am rechten Oberarm, am Hals und am rechten Oberschenkel traten halbkugelige, kalottenförmig erhabene, bräunlich-rote, pfennig- bis fünfmarkstückgroße Tumoren

auf. Im weiteren Krankheitsverlauf, der sich über drei Jahre hinzog, verstärkte sich das Tumorwachstum trotz therapeutischer Bemühungen (PUVA- und Röntgenbestrahlung, Zytostatikatherapie) zusehends. Dennoch spricht der langjährige Krankheitsverlauf mit immer wiederkehrenden Remissionen für ein Lymphom niedrigen Malignitätsgrades, was mit den Ergebnissen der Semidünnschnittanalyse übereinstimmt.

Semidünnschnitte, Fall 11:

Zelltypen	Zeitpunkt der Biopsieentnahme				
	31.03.78	23.11.78	31.08.79	26.02.80	01.09.81
Kleine Lymphozyten	41 %	48 %	66 %	70 %	42 %
Mittelgroße Lymphozyten	31 %	42 %	24 %	21 %	45 %
Sézary-Zellen	4 %	5 %	3 %	1 %	4 %
Fibrozyten	-	-	-	3 %	-
Fibroblasten	4 %	2 %	-	-	3 %
Lymphoblasten	-	2 %	2 %	1 %	3 %
Immunoblasten	-	1 %	3 %	3 %	3 %
Blasten gesamt	-	3 %	5 %	4 %	6 %

Paraffinschnitte, Fall 11:

Die zugehörigen Paraffinschnitte wiesen durchwegs T-Zell-Muster auf mit geringem bis mäßiggradigem Epidermotropismus und diffuser, dichter Infiltration aller Hautschichten einschließlich des subcutanen Fettgewebes, wie es tumorösen Läsionen einer Mycosis fungoides entspricht. Die verschiedenen Zelltypen waren gleichmäßig im Gewebe verteilt.

Fall 12, geb. 1920, männlich:

Bei diesem Patienten war ein langjähriger Krankheitsverlauf bekannt, der mit juckenden Erythemen begann, als der Patient 58 Jahre alt war. Als im April 1981 die erste Biopsie entnommen wurde, waren bereits zwei Jahre seit den ersten Hauterscheinungen vergangen. Der Patient zeigte damals eine zunehmende Ausbreitung und Infiltration der erythematösen Herde. Am Rumpf und an den Extremitäten traten pfennig- bis markstückgroße, scharf begrenzte, teilweise leicht elevierte Erytheme auf, diemeist mit lamellöser Schuppung bedeckt waren. Der Hautbefund änderte sich bis zur zweiten Biopsie im Juni 1981 nicht wesentlich. Im Semidünnschnitt ergab sich bei einem Blastenanteil von 4 bis 8 % die Diagnose eines Lymphoms von niedrigem Malignitätsgrad, was gut mit dem klinischen Befund, einer Mycosis fungoides im Stadium 1 und 2, zu vereinbaren war.

Semidünnschnitte, Fall 12:

Zelltypen	Zeitpunkt der Biopsieentnahme	
	12.04.81	12.06.81
Kleine Lymphozyten	50 %	56 %
mittelgroße Lymphozyten	28 %	28 %
Sézary-Zellen	14 %	9 %
Lymphoblasten	5 %	3 %
Immunoblasten	3 %	4 %
Blasten gesamt	8 %	7 %

Paraffinschnitte, Fall 12:

Die Paraffinschnitte ergaben ein T-Zellmuster mit mäßig starker Epidermotropie, vereinzelt Mikroabszessen und diffus bis bandförmigem Infiltrat der oberen Hautschichten. Die verschiedenen Zelltypen waren gleichmäßig im Infiltrat verteilt.

Fall 13, geb. 1902, männlich:

Dieser Patient war ebenfalls an einer Mycosis fungoides erkrankt. Die Semidünnschnitte enthielten höchstens 5 % Blasten und ließen einen eher milden Krankheitsverlauf erwarten. Während der zweijährigen Beobachtungszeit änderten sich weder das Allgemeinbefinden des Patienten, noch der Hautbefund. Man sah das typische Bild einer Mycosis fungoides im Plaque-Stadium mit multiplen, bizarr konfigurierten, plattenartig infiltrierten, mit feiner Schuppung besetzten Herden von düsterroter Farbe.

Semidünnschnitte, Fall 13:

Zelltypen	Zeitpunkt der Biopsieentnahme	
	23.11.73	23.07.74
Kleine Lymphozyten	44 %	63 %
Mittelgroße Lymphozyten	38 %	31 %
Sézary-Zellen	12 %	6 %
Fibroblasten	1 %	-
Lymphoblasten	4 %	-
Immunoblasten	1 %	-
Blasten gesamt	5 %	-

Paraffinschnitte, Fall 13:

In den Paraffinschnitten sah man wie zu erwarten eine mäßig-gradige Epidermotropie, vereinzelt Mikroabszesse in der Epidermis und teils herdförmige, unscharf begrenzte, teils diffuse Infiltrationen, besonders der oberen Hautschichten, mit gleichmäßiger Verteilung der verschiedenen Zelltypen.

Fall 14, geb. 1902, männlich:

Bei diesem Patienten war wieder eine lange Erkrankungsdauer von sechs Jahren bekannt. Zu Beginn fand man das für eine Mycosis fungoides Stadium 1 typische erythematöse Bild vor, bis nach fünf Jahren erste Infiltrationen der Herde auftraten. Zum Zeitpunkt der Biopsieentnahme im Mai 1975 sah man im Gesicht periorbitale Infiltrationen und plattenartige Infiltrationen des linken Augenlides, der Stirn und der Nase, mit zum Teil kleinlamellärer Schuppung. Am Rumpf und an den Armen traten einzelne bis zu fünfmarkstückgroße Erytheme auf, die nur mäßig infiltrierte waren.

Bereits nach zwei Monaten fanden sich multiple, der Haut breitbasig aufsitzende, fungoide Tumoren von braun- bis blauroter Farbe am Stamm, an den Armen und im Analbereich. Am Rücken waren die Tumoren fast handtellergrößer. In beiden Axillen konnte man vergrößerte Lymphknoten tasten. Innerhalb von zwei Monaten konnte man also eine Progredienz der Erkrankung, einen Übergang vom Stadium 2 zum Stadium 3 einer Mycosis fungoides beobachten. In den Semidünnschnitten sah man ein lymphozytenreiches Infiltrat mit sehr wenigen Blasten (2 %). Das Fortschreiten der Erkrankung spiegelt sich hier also nicht in einer Zunahme der blastenartigen Zellen wider, sondern entspricht dem stadienhaften Verlauf einer Mycosis fungoides.

Semidünnschnitte, Fall 14:

Zelltypen	Zeitpunkt der Biopsieentnahme	
	12.05.75	07.07.75
Kleine Lymphozyten	66 %	70 %
Mittelgroße Lymphozyten	18 %	20 %
Sézary-Zellen	14 %	10 %
Lymphoblasten	2 %	-

Paraffinschnitte, Fall 14:

Entsprechend dem Tumorstadium erfaßten hier die Infiltratzellen alle Hautschichten einschließlich des subcutanen Fettgewebes. Es stellte sich wiederum ein T-Zell-Muster dar mit mäßiggradigem Epidermotropismus, vereinzelt Mikroabszessen und diffus, teils herdförmig, teils bandförmig verdichtetem Infiltrat dar. Die verschiedenen Zelltypen waren gleichmäßig verteilt.

Fall 15, geb. 1901, weiblich:

Bei dieser Patientin lag eine 28-jährige Anamnese vor, eine Mycosis fungoides wurde schon 1961 diagnostiziert. Im September 1976 traten vorwiegend am Stamm scharf begrenzte, überhandtellergroße, rötlich-bräunliche, schuppene Erytheme auf, die teilweise infiltriert waren. An der Innenseite des linken Oberarms sah man einen markstückgroßen, kalottenförmig der Hautoberfläche aufsitzenden, bräunlichen Tumor. Es lag demnach eine Mycosis fungoides Stadium 3 vor. Drei Jahre später, im August 1979, fanden sich am Stamm zum Teil herdförmige, zum Teil großflächige Hyperpigmentierungen, diffus gerötete, leicht schuppene, randbetonte, infiltrierte Erytheme und kreisförmig um den Nabel angeordnete, bräunlich-rote, flache Knoten. Insgesamt ergab sich ein besonders langwieriger Verlauf einer Mycosis fungoides, der sich gut mit den Semidünnschnitt-Befunden vereinbaren ließ.

Semidünnschnitte, Fall 15:

Zelltypen	Zeitpunkt der Biopsieentnahme	
	16.09.76	27.08.79
Kleine Lymphozyten	52 %	76 %
Mittelgroße Lymphozyten	23 %	13 %
Sézary-Zellen	18 %	2 %
Lymphoblasten	3 %	9 %
Immunoblasten	4 %	-
Blasten gesamt	7 %	9 %

Paraffinschnitte, Fall 15:

Die Paraffinschnitte zeigten dichte, diffuse Infiltrationen, bis in die Subcutis reichend, eine starke Epidermotropie und Mikroabszesse in der Epidermis. Die Architektur des Infiltrates entsprach auch in diesem Fall einem T-Zell-Muster. Die verschiedenen Zelltypen waren gleichmäßig verteilt.

Fall 16, geb. 1897, männlich:

Dieser Patient war seit 1975 an einem Sézary-Syndrom erkrankt. Als die Biopsien entnommen wurden (September, Oktober 1976), zeigte der Patient das typische Bild einer generalisierten Hautrötung mit teilweise groblamellärer Schuppung, daneben zahlreiche großflächige, knotige Veränderungen, besonders an den Armen. Mehrere vergrößerte Lymphknoten waren in den Leisten zu tasten.

Semidünnschnitte, Fall 16:

Zelltypen	Zeitpunkt der Biopsieentnahme	
	21.09.76	15.10.76
Kleine Lymphozyten	46 %	46 %
Mittelgroße Lymphozyten	32 %	24 %
Sézary-Zellen	22 %	24 %
Lymphoblasten	-	7 %
Immunoblasten	-	7 %
Blasten gesamt	-	14 %

Paraffinschnitte, Fall 16:

Die Paraffinschnitte enthielten ein typisches T-Zell-Muster mit mäßigstarker Epidermotropie, wenigen Mikroabszessen und bandförmiger Infiltration mit gleichmäßiger Verteilung der einzelnen Zelltypen.

Zusammenfassung

Es gab bei den hier untersuchten Patienten mit T-Zell-Lymphomen nur einen Fall, bei dem der Blastenanteil im Semidünnschnitt von Anfang an Werte von über 20 % erreichte. Der klinische Verlauf mit frühen Anzeichen einer Generalisierung der Erkrankung (Lymphknoten- und Leberbefall zwei Monate nach erster Symptomatik), alsbaldigem progredientem Tumorwachstum, allgemeinem Kräfteverfall und Tod nach 2,5 Jahren entsprach einem Lymphom hohen Malignitätsgrades.

Zwölf Patienten, die an einem T-Zell-Lymphom erkrankt waren, wiesen einen geringen Blastenanteil von meist weit unter 20 % im Semidünnschnitt auf. Es traten keine wesentlichen Veränderungen der Zellzusammensetzung im Verlauf der Erkrankung ein. Die Krankheit erstreckte sich meist über mehrere Jahre und hatte im Falle einer Mycosis fungoides den typischen, stadienhaften Verlauf. Bei keinem Patienten mit einem gleichbleibend geringen Blastenanteil unter 20 % trat eine plötzliche Verschlimmerung des Hautbefundes mit zunehmendem, rasantem Tumorwachstum ein. Ein konstant geringer Blastenanteil korreliert in diesen Fällen gut mit einer relativ günstigen Prognose.

Eine Patientin verstarb innerhalb von neun Monaten nach Auftreten erster Hauterscheinungen. Sie war an einem Sézary-Syndrom erkrankt, also an einem Lymphom niedrigen Malignitätsgrades mit einer mittleren Überlebensdauer von fünf Jahren. Im Semidünnschnitt blieb der Blastenanteil mit maximal 5 % sehr gering, es erfolgte kein Übergang in ein blastisches Lymphom. Ein progredientes Tumorwachstum war nicht zu beobachten. Der fulminante Krankheitsverlauf ließ sich in diesem Fall mit dem schlechten Allgemeinzustand und der Multimorbidität der Patientin erklären.

3.1.2. T-Zell-Lymphome, unterschiedliche Lokalisation

Bei fünf Patienten, die an einem T-Zell-Lymphom erkrankt waren, wurden mehrere Biopsien gleichzeitig von unterschiedlichen Körperstellen entnommen. Die Untersuchung der Semidünnschnitte und Paraffinschnitte führte zu folgenden Ergebnissen:

Fall 11, geb. 1908, weiblich

Zum Zeitpunkt der Biopsieentnahmen befand sich die Patientin bereits im Tumorstadium einer Mycosis fungoides. Die Biopsien wurden aus tumorösen Hautveränderungen entnommen. Die Zellzusammensetzung der Semidünnschnitt-Präparate vom 26. und 27. Februar 1980 war sehr ähnlich. Am 23. Februar 1981 zeigte der Vergleich einer Biopsie vom rechten Oberarm mit der Biopsie vom Gesäß lediglich eine Verschiebung der Relation zwischen kleinen und mittelgroßen Lymphozyten.

Semidünnschnitte, Fall 11

Lokalisation:	Stirn	re.Ober- schenkel	re.Oberarm	Gesäß
Zeitpunkt der Biopsieentnahme:	26.02.80	27.02.80	23.02.81	23.02.81
Kleine Lymphozyten	70 %	85 %	77 %	40 %
Mittelgroße Lymphozyten	21 %	11 %	17 %	46 %
Sézary-Zellen	2 %	2 %	3 %	5 %
Fibroblasten	-	-	-	2 %
Lymphoblasten	1 %	2 %	2 %	6 %
Immunoblasten	3 %	-	-	1%
Blasten gesamt	4 %	2 %	2 %	7 %

Paraffinschnitte, Fall 11

Man fand ein typisches T-Zell-Muster mit geringer Epidermotropie und mäßig starker, diffuser Infiltration des gesamten Coriums und der Subcutis. Die verschiedenen Zelltypen waren gleichmäßig im Infiltrat verteilt.

Fall 6, geb. 1921, männlich

Der Patient litt unter einer Mycosis fungoides Stadium 2 - 3, als die Biopsien entnommen wurden. Die Präparate stammten aus tumorösen Hautinfiltraten. Es lagen keine wesentlichen Unterschiede in der Zellzusammensetzung vor.

Semidünnschnitte, Fall 6

Lokalisation:	re.Flanke oben	re.Flanke unten
Zeitpunkt der Biopsieentnahme:	12.05.81	12.05.81
Kleine Lymphozyten	67 %	57 %
Mittelgroße Lymphozyten	18 %	23 %
Sézary-Zellen	4 %	10 %
Fibroblasten	-	3 %
Lymphoblasten	10 %	7 %
Immunoblasten	1 %	-
Blasten gesamt	11 %	7 %

Paraffinschnitte, Fall 6

Die zugehörigen Paraffinschnitte ließen ein typisches T-Zell-Muster erkennen mit gleichmäßiger Verteilung der verschiedenen Zelltypen im Infiltrat.

Fall 17, geb. 1905, männlich

Die Zellzusammensetzung beider Biopsien, die von unterschiedlichen Körperstellen entnommen wurden, war auch in diesem Fall fast identisch. Der Patient war an einer Mycosis fungoides erkrankt und litt im April 1975 an multiplen, knotigen Hautveränderungen.

Semidünnschnitte, Fall 17

Lokalisation:	li. Unterarm	re. Ellenbogen
Zeitpunkt der Biopsieentnahme:	11.04.75	11.04.75
Kleine Lymphozyten	66 %	68 %
Mittelgroße Lymphozyten	27 %	29 %
Sézary-Zellen	5 %	-
Lymphoblasten	2 %	3 %

Paraffinschnitte, Fall 17

In der Biopsie des linken Unterarms wurde ein Paraffinschnitt angefertigt, der ein typisches T-Zell-Muster aufwies mit einer gleichmäßigen Verteilung der verschiedenen Zelltypen im Infiltrat.

Fall 7, geb. 1901, weiblich

Diese Patientin war zum Zeitpunkt der Biopsieentnahmen an einer Mycosis fungoides Stadium 3 erkrankt. Auch in diesem Fall änderte sich die Zellzusammensetzung des Infiltrates nur unwesentlich.

Semidünnschnitte, Fall 7

Lokalisation:	rechte Leiste	rechte Flanke
Zeitpunkt der Biopsieentnahme:	11.06.75	11.06.75
Kleine Lymphozyten	48 %	58 %
Mittelgroße Lymphozyten	40 %	30 %
Sézary-Zellen	2 %	3 %
Lymphoblasten	10 %	9 %

Paraffinschnitte, Fall 7

Der Paraffinschnitt aus der rechten Leiste war mit einem T-Zell-Lymphom gut vereinbar. Man sah mäßiggradige Epidermotropie, diffuses, stellenweise sehr dichtes Infiltrat des gesamten Coriums und der Subcutis mit gleichmäßiger Verteilung der verschiedenen Zelltypen.

Fall 3, geb. 1933, männlich

Dieser Patient litt an einer Mycosis fungoides Stadium 3 zum Zeitpunkt der Biopsieentnahme. Die Biopsien stammten aus knotigen Hautinfiltraten und zeigten keine wesentlichen Unterschiede in der Zellzusammensetzung.

Semidünnschnitte, Fall 3

Kokalisation:	li. Oberarm	li. Unterarm
Zeitpunkt der Biopsieentnahme:	24.09.80	24.09.80
Kleine Lymphozyten	68 %	65 %
Mittelgroße Lymphozyten	13 %	16 %
Sézary-Zellen	3 %	4 %
Lymphoblasten	-	1 %
Immunoblasten	16 %	14 %
Blasten gesamt	16 %	15 %

Paraffinschnitte, Fall 3

Der Paraffinschnitt aus der Hautläsion am linken Oberarm zeigte ein T-Zell-Muster mit geringer Epidermotropie und diffuser, stellenweise sehr dichter Infiltration des gesamten Coriums und der Subcutis. Die verschiedenen Zelltypen waren gleichmäßig verteilt.

Zusammenfassung

Bei allen fünf Patienten, die zum gleichen Zeitpunkt an unterschiedlichen Körperstellen biopsiert wurden, ließ sich die klinische Diagnose einer Mycosis fungoides gut mit den Ergebnissen der mikroskopischen Untersuchung vereinbaren. Die Semidünnschnitte zeigten in keinem Fall wesentliche Unterschiede in der Zellzusammensetzung. Bei den hier untersuchten Patienten, die an einem T-Zell-Lymphom erkrankt waren, traten demnach keine unterschiedlichen Lymphomtypen nebeneinander auf.

3.2. B-Zell-Lymphome

3.2.1. Zeitlicher Verlauf

Von den hier untersuchten Patienten waren zehn an einem B-Zell-Lymphom erkrankt. Die mikroskopische Betrachtung der Semidünnschnitte und Paraffinschnitte erbrachte folgende Ergebnisse:

3.2.1.1. Veränderung der Zellzusammensetzung

Fall 18, geb 1908, weiblich

Diese Patientin war an einem Immunozytom erkrankt. In

einem Alter von 65 Jahren, im Frühjahr 1973, sah man zum ersten Mal Symptome einer Hauterkrankung. Es traten damals Flecken am rechten Fuß auf, später auch mehrere schmerzhafte Knoten. Während des neunjährigen Krankheitsverlaufes, soweit er bei der Patientin mitverfolgt wurde, kam es trotz wiederholter Röntgenbestrahlungen immer wieder zu erneuten cutan-subcutanen Knotenbildungen. Die Biopsien stammten aus knotigen Läsionen des rechten Unterschenkels und Vorfußes.

Nach neunjährigem Krankheitsverlauf, im Juli 1981, waren die Hautläsionen immer noch auf das rechte Bein beschränkt. Der Lymphknotenstatus war unauffällig, Oberbauchsonographie und Beckenkammyelotomie erbrachten keinen Hinweis auf Organbeteiligung. Lediglich in der Serumelektrophorese kam eine relative Hypergammaglobulinämie zur Darstellung. Der langjährige, eher milde Krankheitsverlauf sprach für ein Lymphom niedrigen Malignitätsgrades.

Semidünnschnitte, Fall 18

Zelltypen	Zeitpunkt der Biopsieentnahme	
	29.04.75	13.03.77
Kleine Lymphozyten	59 %	48 %
Mittelgroße Lymphozyten	34 %	35 %
Sézary-Zellen	2 %	1 %
Zentrozyten	2 %	-
Plasmazellen, reif	-	13 %
Immunoblasten	3 %	-
Fibroblasten	-	3 %

Betrachtet man die Ergebnisse der Semidünnschnittuntersuchung, so fällt folgende Veränderung der Zellzusammensetzung auf: Während im April 1975 keine Plasmazellen unter den Infiltratzellen waren, fanden sich im März 1977 immerhin 13 % reife Plasmazellen. Diese Veränderung der Zell-

zusammensetzung könnte man als Umwandlung eines lympho-
tischen Lymphoms in ein lymphoplasmazytisches Lymphom
interpretieren.

Paraffinschnitte, Fall 18

Betrachtet man die zugehörigen Paraffinschnitte, die einen
größeren Ausschnitt des infiltrierten Gewebes erfassen, so
fällt auf, daß auch im April 1975 bereits Plasmazellen vor-
handen waren. Diese waren nicht gleichmäßig im Infiltrat
verteilt, so daß die Semidünnschnitte zufällig einen Gewe-
beausschnitt ohne Plasmazellen erfaßt hatten.

Ansonsten wiesen die Paraffinschnitte einen deutlichen
Grenzsaum zwischen Epidermis und Corium auf und ein bis
in die Subcutis reichendes, herdförmig scharf begrenztes,
dichtes Infiltrat, also ein typisches B-Zell-Muster.

Fall 19, geb. 1907, männlich

Auch bei diesem Patienten, der an einem Immunozytom erkrankt
war, traten immer wieder cutan-subcutane Knotenauf. Der
langjährige Verlauf bei wenig gestörtem Allgemeinbefinden
sprach für ein Lymphom niedrigen Malignitätsgrades. Die Se-
midünnschnittbefunde ergaben eine Vermehrung der Plasmazel-
len von 0 % auf 32 %.

Semidünnschnitte, Fall 19

Zelltypen	Zeitpunkt der Biopsieentnahme			
	15.02.77	11.03.77	07.12.77	24.08.79
Kleine Lymphozyten	73 %	72 %	52 %	27 %
Mittelgroße Lymphozyten	19 %	15 %	26 %	27 %
Sézary-Zellen	6 %	5 %	2 %	8 %
Plasmazellen, reif	-	-	9 %	32 %
Zentrozyten	-	4 %	7 %	4 %
Plasmazellen, unreif	2 %	2 %	4 %	1 %
Plasmablasten	1 %	1 %	-	-
Immunoblasten	1 %	1 %	-	1 %

Paraffinschnitte, Fall 19

In allen Paraffinschnitten sah man Plasmazellen, die sehr ungleichmäßig im Gewebe verteilt waren. Man kann also davon ausgehen, daß auch in den ersten beiden Biopsien (Februar, März 1977) bereits Plasmazellen vorhanden waren, diese jedoch aufgrund ihrer unterschiedlichen Verteilung im Gewebe nicht in den Semidünnschnitten erfaßt wurden.

Ein typisches B-Zell-Muster konnte in diesem Fall nicht nachgewiesen werden. Es bestand in allen Präparaten ein mäßiggradiger Epidermotropismus und eine diffuse Infiltration aller Hautschichten mit herdförmiger, unscharf begrenzter Verdichtung der Zellen.

Fall 20, geb. 1901, weiblich

Diese Patientin litt ebenfalls unter einem Immunozytom. 1973 trat zum ersten Mal ein pfenniggroßes Erythem am rechten Fußrücken auf. Zum Zeitpunkt der ersten Biopsieentnahme (März 1976) befand sich am rechten lateralen vorderen Fußrand ein 4 mal 4 cm großer, im Randbereich elevierter, im Zentrum eingesunkener Bezirk von rötlicher bis lila Tönung. Der elevierte Randwall war derb infiltrierte. Die Haut beider Unterschenkel war gerötet. Der Lymphknotenstatus war unauffällig. Im November 1976 sah man neben dem bekannten Herd am rechten Fußrücken ebenso am linken Fußrücken eine gut handtellergröße, bläulich livide Verfärbung mit geringer Infiltration und scharfer Begrenzung. Vergrößerte Lymphknoten waren nicht tastbar, sämtliche Untersuchungen einschließlich Leber- und Milzszintigramm und Myelotomie ergaben keinen Hinweis auf generalisierte Organbeteiligung. Der Allgemeinzustand der Patientin blieb zufriedenstellend.

Auch hier lag ein milder Krankheitsverlauf im Sinne eines Lymphoms von niedrigem Malignitätsgrad vor.

Semidünnschnitte, Fall 20

Zelltypen	Zeitpunkt der Biopsieentnahme	
	15.03.76	18.11.76
Kleine Lymphozyten	80 %	66 %
Mittelgroße Lymphozyten	14 %	17 %
Sézary-Zellen	-	1 %
Zentrozyten	-	1 %
Plasmazellen, reif	1 %	16 %
Plasmazellen, unreif	1 %	1 %
Plasmablasten	3 %	-
Fibroblasten	1 %	-

Hier steigen ebenfalls die reifen Plasmazellen an, von 1 % im März 1976 auf 16 % im November 1976.

Paraffinschnitte, Fall 20

Anhand der Paraffinschnitte läßt sich auch in diesem Fall nachweisen, daß schon in der ersten Biopsie (März 1976) Plasmazellen vorhanden waren, aber durch ungleichmäßige Verteilung im Gewebe im Semidünnschnitt nicht zur Darstellung kamen.

Das Infiltrat ließ sich einem B-Zell-Muster zuordnen mit deutlichem Grenzsaum zwischen Epidermis und Corium und herdförmigen, scharf begrenzten Zellverdichtungen im gesamten Corium und in der Subcutis.

Zusammenfassung

Drei Patienten wiesen im Verlauf der Erkrankung einen Anstieg der Plasmazellen im Semidünnschnitt auf. Es handelte sich in allen Fällen um ein Immunozytom. Die zugehörigen Paraffinschnitte zeigten jedoch, daß die Plasmazellen

ungleichmäßig im Gewebe verteilt waren und von den Semidünnschnitten nicht immer erfaßt wurden. Es fand also in diesen Fällen keine echte Veränderung der Zellzusammensetzung statt. Eine Umwandlung von einem Lymphomtyp in den anderen konnte nicht nachgewiesen werden.

Der geringe Blastenanteil in den Semidünnschnitten war bei diesen Patienten gut mit dem langjährigen, relativ milden Krankheitsverlauf vereinbar.

3.2.1.2. Konstanz der Zellzusammensetzung

Fall 21, geb. 1896, weiblich

Diese Patientin war an einem Zentrozytom erkrankt. Sie litt seit Oktober 1973 unter schmerzhaften Knotenbildungen am rechten Oberschenkel. Im Februar 1974, zum Zeitpunkt der ersten Biopsieentnahme, sah man oberhalb des rechten Knies kirsch kern- bis pflaumengroße, einzeln stehende und zu größeren Konglomeraten aggregierte, cutan-subcutane braunrote bis lividrote Knoten, daneben scharf begrenzte Erytheme mit randständigen, bis erbsgroßen, rötlichen Papeln und Knötchen. An der Innenseite und dorsal des rechten Oberschenkels waren drei gut pflaumengroße, subcutane, verschiebbliche Knoten zu tasten. Am rechten Schulterbereich fand man ein gut kirschgroßes, subcutanes, mäßig derbes Infiltrat, über dem die Haut livide verfärbt war. Mehrere Lymphknoten der rechten und linken Leiste waren vergrößert. Ansonsten befand sich die Patientin in einem sehr guten Allgemeinzustand.

Nach kombinierter Chemotherapie und Strahlenbehandlung bildeten sich die Tumoren zwar vorübergehend zurück, jedoch waren zum Zeitpunkt der zweiten Biopsieentnahme

(Mai 1974) Tumorrezidive entstanden. Die Vorderseite des rechten Unterschenkels und die Haut oberhalb des Knies waren von bohnen- bis pflaumengroßen, weichen, succulenten, rötlichen, deutlich prominenten, glatten Knoten befallen. An der rechten Oberschenkel-Innenseite traten walnußgroße, subcutan gelegene Knoten auf. Mehrere Lymphknoten in der rechten und linken Leiste waren vergrößert. Der Allgemeinzustand der Patientin hatte sich jedoch nicht verschlechtert.

Semidünnschnitte, Fall 21

Zelltypen	Zeitpunkt der Biopsieentnahme	
	27.02.74	14.05.74
Kleine Lymphozyten	35 %	41 %
Mittelgroße Lymphozyten	8 %	23 %
Sézary-Zellen	2 %	2 %
Zentrozyten	46 %	32 %
Plasmazellen, reif	1 %	-
Zentroblasten	8 %	2 %

Die Zellzusammensetzung im Semidünnschnitt blieb im zeitlichen Verlauf der Erkrankung weitgehend konstant.

Paraffinschnitte, Fall 21

Der Paraffinschnitt vom 27.02.1974 ließ einen deutlichen Grenzsaum zwischen Epidermis und Infiltrat erkennen. Die Infiltratzellen waren diffus und gleichmäßig im gesamten Corium verteilt, das subcutane Fettgewebe war nicht betroffen.

Fall 22, geb. 1903, männlich

Bei diesem Patienten, der unter einem lymphozytischen B-Zell-Lymphom litt, waren vor allem die Hals- und Schul-

terregion von Hautläsionen betroffen. Die erste Biopsie (September 1974) stammte aus einem scharf begrenzten, infiltrierten, livide verfärbten Bereich der rechten Halsseite. Die zweite Biopsie wurde aus einem münzengroßen, mäßig scharf begrenzten, infiltrierten Herd der rechten Schulter gewonnen (Juni 1975). Die Semidünnschnitte enthielten ein lymphozytenreiches Infiltrat, das im zeitlichen Verlauf nur unwesentliche Abweichungen in der prozentualen Zellzusammensetzung erkennen ließ.

Semidünnschnitte, Fall 22

Zelltypen	Zeitpunkt der Biopsieentnahme	
	04.09.74	04.06 75
Kleine Lymphozyten	61 %	76 %
Mittelgroße Lymphozyten	26 %	13 %
Sézary-Zellen	3 %	5 %
Zentrozyten	4 %	5 %
Plasmazellen, unreif	6 %	1 %

Paraffinschnitte, Fall 22

Die zugehörigen Paraffinschnitte enthielten Anzeichen eines B-Zell-Musters: Vor allem in den unteren Hautschichten sah man ein dichtes, herdförmig scharf begrenztes Infiltrat. Allerdings besteht auch ein geringer Epidermotropismus. Ein deutlicher Grenzsaum fehlt.

Fall 23, geb. 1905, weiblich

Diese Patientin war an einem lymphozytischen B-Zell-Lymphom erkrankt. Die Semidünnschnitte enthielten lymphozytenreiches Infiltrat, die prozentualen Anteile der verschiedenen Zelltypen blieben konstant. Die erste Biopsie (Januar 1973)

stammte aus dem linken Oberarm. Man sah mehrere haselnußgroße, livid-rote Knoten von derber Konsistenz. Die zweite Biopsie (Mai 1973) wurde aus einem blaßroten, derben, erhabenen Hautareal am rechten Ohr entnommen.

Semidünnschnitte, Fall 23

Zelltypen	Zeitpunkt der Biopsieentnahme	
	16.01.73	09.05.73
Kleine Lymphozyten	51 %	67 %
Mittelgroße Lymphozyten	22 %	24 %
Sézary-Zellen	4 %	1 %
Zentrozyten	5 %	4 %
Plasmazellen, reif	2 %	-
Plasmazellen, unreif	6 %	3 %
Immunoblasten	-	1 %

Paraffinschnitte, Fall 23

In den Paraffinschnitten sah man einen geringen Eoidermotropismus, einen diffusen Befall aller Hautschichten mit herdförmigen, jedoch unscharf begrenzten Verdichtungen des Infiltrates, also kein typisches B-Zell-Muster.

Fall 24, geb. 1908, männlich

Dieser Patient hatte ebenfalls ein lymphozytisches B-Zell-Lymphom und litt seit Oktober 1978 an einem juckenden, erythematösen Hautausschlag, der sich vom rechten Unterarm über das gesamte Integument ausbreitete. Später (Januar 1980) traten an der Kopfhaut, am Nacken, an der oberen Rückenpartie, an den Unterschenkelstreckseiten und an den Oberschenkeln erbsgroße Knoten auf. Außerdem war die Gesichtshaut im Sinne einer Facies leontina infiltriert.

Oberbauchsonographie, Leber- und Milzszintigramm ergaben keine auffälligen Befunde. Es bestand jedoch eine generalisierte Lymphknotenschwellung. Im Mai 1980 wurde die Biopsie einem infiltrierten Hautareal an der linken Augenbraue entnommen. Der Hautbefund hatte sich zwar infolge einer Zytostatikatherapie gebessert, der Allgemeinzustand des Patienten verschlechterte sich jedoch zusehends.

In den Semidünnschnitten fand man wiederum nur geringe Schwankungen der Zellzusammensetzung. Auch hier handelte es sich um ein lymphozytisches Lymphom.

Semidünnschnitte, Fall 24

Zelltypen	Zeitpunkt der 24.01.80	Biopsieentnahme 07.05.80
Kleine Lymphozyten	78 %	64 %
Mittelgroße Lymphozyten	12 %	18 %
Sézary-Zellen	5 %	5 %
Plasmazellen, reif	2 %	1 %
Plasmazellen, unreif	3 %	2 %

Zusammenfassung

Vier Patienten, deren Krankheitsverlauf mitverfolgt wurde, hatten eine konstante Zellzusammensetzung in den Semidünnschnitten. Drei Patienten litten an einem lymphozytischen B-Zell-Lymphom, ein Patient an einem zentrozytischen Lymphom. Die zum zentrozytischen Lymphom gehörigen Parafinschnitte enthielten ein typisches B-Zell-Muster, bei den lymphozytischen B-Zell-Lymphomen war jedoch in einem Fall kein typisches B-Zell-Muster nachzuweisen.

Der Krankheitsverlauf war bei allen Patienten mit einem Lymphom niedrigen Malignitätsgrades vereinbar. Es bestand also auch hier eine gute Übereinstimmung zwischen histologischem Befund und klinischem Erscheinungsbild.

3.2.2. Unterschiedliche Lokalisation

Drei Patienten, die an einem B-Zell-Lymphom erkrankt waren, wurden zum gleichen Zeitpunkt an verschiedenen Körperstellen biopsiert. Die Analyse der Semidünn- und Paraffinschnitte erbrachte folgende Ergebnisse:

Fall 25, geb. 1915, männlich

Bei diesem Patienten handelte es sich um ein zentrozytisches Lymphom. Die erste Biopsie stammte aus einem münzgroßen, plattenartigen, subcutan-cutanen Infiltrat der linken Schulter, die zweite Biopsie aus einem subcutanen Knoten am rechten Oberarm.

Semidünnschnitte, Fall 25

Lokalisation:	linke Schulter	rechter Oberarm
Zeitpunkt der Biopsieentnahme:	14.10.80	14.10.80
Kleine Lymphozyten	53 %	46 %
Mittelgroße Lymphozyten	17 %	26 %
Sézary-Zellen	4 %	4 %
Plasmazellen, reif	2 %	-
Plasmablasten	-	1 %
Plasmazellen, unreif	2 %	6 %
Zentrozyten	19 %	17 %
Zentroblasten	3 %	3 %

Die Semidünnschnitte enthielten viele Lymphozyten und einen hohen Anteil Zentrozyten (17 % bis 19 %). Der Semidünnschnittbefund aus den Biopsien unterschiedlicher Hautareale änderte sich nicht.

Paraffinschnitte, Fall 25

Die Paraffinschnitte wiesen in den tiefen Hautschichten scharf begrenzte, herdförmige, sehr dichte Infiltratzonen auf, wie es für ein B-Zell-Lymphom typisch ist. Im oberen Corium war das Infiltrat wenig dicht, eher diffus, ohne

Grenzsaum. Einige lymphoide Zellen fanden sich auch in der Epidermis.

Fall 26, geb. 1939, männlich

Dieser Patient litt unter einem Immunozytom. Zum Zeitpunkt der Biopsieentnahme fand man mehrere subcutane, livid verfärbte Knoten am linken Arm.

Beide Semidünnschnitte zeigten einen hohen Anteil reifer Plasmazellen (36 bis 44 %) entsprechend einem plasmazytischen Lymphom. Die Zellzusammensetzung aus den beiden Biopsien wich nur unwesentlich von einander ab.

Semidünnschnitte, Fall 26

Lokalisation:	linker Oberarm	linker Unterarm
Zeitpunkt der Biopsieentnahme:	13.04.82	13.04.82
Kleine Lymphozyten	33 %	35 %
Mittelgroße Lymphozyten	15 %	27 %
Sézary-Zellen	1 %	-
Zentrozyten	1 %	-
Plasmazellen, reif	44 %	36 %
Plasmazellen, unreif	1 %	1 %
Plasmablasten	5 %	-

Paraffinschnitte, Fall 26

Die Paraffinschnitte enthielten herdförmige, sehr dichte, scharf begrenzte Infiltrate des gesamten Coriums, ein Befund typisch für ein B-Zell-Lymphom.

Fall 27, geb. 1918, männlich

Dieser Patient war an einem lymphozytischen B-Zell-Lymphom erkrankt. Im Juli 1981 sah man plattenartige, sutan-subcutan gelegene, teilweise follikulär betonte, rötliche Infiltrate am Capillitium, im Gesicht, besonders auf Nase, Wangen, Schläfe und hinter dem Ohr. Mehrere Lymphknoten am Hals, in den Axillen und den Leisten waren vergrößert zu tasten.

Semidünnschnitte, Fall 27

Beide Semidünnschnitte enthielten etwa gleiche Anteile der verschiedenen Zelltypen. Es bestand kein Anhalt für das Auftreten unterschiedlicher Lymphomtypen zum gleichen Zeitpunkt.

Lokalisation:	linkes Ohr	linke Schulter
Zeitpunkt der Biopsieentnahme:	22.07.81	22.07.81
Kleine Lymphozyten	74 %	68 %
Mittelgroße Lymphozyten	16 %	24 %
Sézary-Zellen	1 %	2 %
Zentrozyten	5 %	4 %
Plasmazellen, reif	3 %	2 %
Fibroblasten	1 %	-

Paraffinschnitte, Fall 27

Die Paraffinschnitte wiesen ein B-Zell-Muster auf mit herdförmigen, scharf begrenzten Infiltraten aller Hautschichten.

Zusammenfassung

Drei Patienten wurden zum gleichen Zeitpunkt an unterschiedlichen Körperstellen biopsiert. Es handelte sich in einem Fall um ein Immunozytóm, in den beiden anderen Fällen um ein lymphozytisches und ein zentrozytisches Lymphom. Die typische Zusammenstellung der Zellen im Semidünnschnitt stimmte bei jedem Patienten auch bei der Entnahme der Biopsien von unterschiedlichen Körperstellen überein. Ein gleichzeitiges Auftreten von mehreren Lymphomtypen nebeneinander konnte also nicht nachgewiesen werden.

3.3. Mitosen, fixe und freie Bindegewebszellen

Sowohl in T- als auch in B-Zell-Lymphomen kamen nicht-lymphoide Zellen in unterschiedlicher Ausprägung vor. Eosinophile Granulozyten traten relativ häufig auf. Interdigitierende Retikulumzellen schienen sich, wenn sie einmal zu identifizieren waren in kleinen Gruppen zu konzentrieren. Zusammenhänge zwischen Krankheitsverlauf und Verhalten der Entzündungszellen und Mitosen ließen sich jedoch aus dem hier untersuchten Material nicht erkennen. Die Anzahl der Mitosen korrelierte nicht mit dem Blastenanteil der Lymphome. So fand sich bei dem zweiten Fall einer Blastenvermehrung zwar ein Anstieg der Mitosen von 0 auf 30 pro mm^2 , im ersten Fall einer Blastenvermehrung blieb jedoch die Mitoserate sehr gering. Die Anzahl der Entzündungszellen schien unabhängig vom zeitlichen Verlauf und von der Lokalisation stark zu schwanken. (Eine tabellarische Zusammenfassung findet sich im Anhang).

3.4. Zusammenfassung der Ergebnisse

3.4.1. T-Zell-Lymphome

Bei zwei Patienten, von denen einer an einem Sézary-Syndrom, der andere an einer Mycosis fungoides erkrankt war, stieg im Verlauf der Erkrankung der prozentuale Anteil der Blasten im Semidünnschnitt auf ca. 30 % an. Das zeigte sich anhand der Semidünnschnitt-Präparate, die aus den im Krankheitsverlauf entnommenen Biopsien hergestellt wurden. Der Anstieg der Blasten korrelierte in beiden Fällen mit einer drastischen Verschlimmerung des Krankheitsbildes. Es handelte sich in diesen Fällen um die Umwandlung eines T-Zell-Lymphoms niedrigen Malignitätsgrades in ein blastisches Lymphom hohen Malignitätsgrades.

Bei einem dritten Patienten, der an einer Mycosis fungoides erkrankt war, stieg der Blastenanteil ebenfalls an. Er blieb jedoch mit 16 % weitaus niedriger als in den anderen Fällen einer Blastenvermehrung. Das Krankheitsbild veränderte sich bei diesem Patienten während des Blastenanstiegs nicht.

Bei den übrigen Fällen eines T-Zell-Lymphoms veränderte sich die Zellzusammensetzung des Infiltrates im Lauf der Erkrankung nicht. Der Blastenanteil blieb konstant und lag meist weit unter 20 %. Lediglich bei einem Patienten wiesen die Semidünnschnitte vom Auftreten erster Hauterscheinungen an ca. 24 % Immunoblasten auf. Dieser Patient litt von Anfang an unter einem immunoblastischen Lymphom und erlag bereits nach 2,5 Jahren einer besonders schwer verlaufenden Erkrankung.

Es zeigte sich also bei den T-Zell-Lymphomen eine enge Korrelation zwischen dem prozentualen Anteil der Blasten im Infiltrat und dem klinischen Verlauf: Stieg der prozentuale Anteil der Blasten über 20 % an, verschlechterte sich das Krankheitsbild. War der Blastenanteil von vornherein sehr hoch (über 20 %), verlief die Krankheit sehr schwer und führte rasch zum Tode.

Keine wesentlichen Veränderungen in der Zellzusammensetzung fanden sich bei den Schnittpräparaten, die von den Biopsien aus verschiedenen Körperstellen hergestellt wurden. Es ergab sich bei den hier untersuchten Patienten kein Anhalt für das gleichzeitige Auftreten unterschiedlicher Lymphomtypen.

Die Paraffinschnitte enthielten in allen Fällen ein typisches T-Zell-Muster und standen nirgends im Widerspruch zu den Ergebnissen der Semidünnschnitt-Analyse.

3.4.2. B-Zell-Lymphome

Drei Patienten mit einem Immunozytom wiesen im Verlauf der Erkrankung eine Vermehrung der reifen Plasmazellen im Semidünnschnitt-Präparat auf. Diese Vermehrung der reifen Plasmazellen konnte jedoch aufgrund der zugehörigen Paraffinschnitte revidiert werden. Die Plasmazellen waren bei diesen Immunozytomen ungleichmäßig im Gewebe verteilt, so daß sie vom Semidünnschnitt nicht erfaßt wurden. Es trat also keine echte Veränderung der Zellzusammensetzung und damit auch keine Umwandlung in einen anderen Lymphomtyp ein.

Auch bei den übrigen Patienten mit B-Zell-Lymphomen traten keine Veränderungen der Zellzusammensetzung auf. Der Blastenanteil blieb im Verlauf der Erkrankung ebenfalls konstant und war durchwegs gering. Der klinische Verlauf war bei den hier untersuchten Patienten entsprechend mild.

Die Bewertung der Schnittpräparate, die aus Biopsien unterschiedlicher Körperlokalisationen stammten, erbrachte auch bei den B-Zell-Lymphomen keinen Hinweis für das gleichzeitige Auftreten unterschiedlicher Lymphomtypen.

Die Paraffinschnitte wiesen in den meisten Fällen ein typisches B-Zell-Muster auf. Eine Ausnahme bildete lediglich ein lymphozytisches B-Zell-Lymphom, bei dem ein deutlicher subepidermaler Grenzsaum fehlte.

4. Diskussion

4.1. Aufgabe von Lymphomklassifikationen

Bei allen Tumoren ist es wichtig und notwendig, eine Typenbestimmung (Klassifikation) und die Festlegung des Ausbreitungsstadiums (Staging) vorzunehmen, um eine adäquate

Therapie auswählen und eine Prognose erstellen zu können. So bildet auch bei malignen Lymphomen eine Klassifikation die Grundlage zur Diagnostik der Lymphomtypen und zur Aufstellung eines geeigneten Therapieplanes. Eine Lymphomklassifikation sollte nun folgenden Anforderungen genügen:

Zum einen sollte sie "klinisch relevant, reproduzierbar und einfach genug sein für das Verständnis des Allgemeinpathologen und Klinikers", zum anderen sollte eine Klassifikation "biologisch akkurat sein hinsichtlich Abstammung, Differenzierungsgrad und Funktion der proliferierenden Zellen" (Rappaport, Braylan 1975).

Die klinische Relevanz einer Lymphomklassifikation ist für den Praktiker von fundamentaler Bedeutung. So sollten die verschiedenen Lymphomtypen mit unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbildern und unterschiedlichen Krankheitsverläufen korrelieren. Der Klinikermuß bei jedem Lymphomtyp wissen, mit welcher Symptomatik er zu rechnen hat, ob und wann und an welchen Organen eine Generalisierung der Erkrankung eintritt, welche Veränderungen im Blutbild (z.B. Lymphozytose), im Serum (Gamma-Globulinvermehrung) und im Urin (z.B. Bence-Jones-Proteine) zu erwarten sind, wie bösartig die Erkrankung im allgemeinen verläuft und welche Therapie am ehesten wirksam sein wird.

Der behandelnde Arzt will die Diagnose des Lymphomtyps auch möglichst schnell und auf einfachem Wege erhalten, d.h., er will nicht darauf angewiesen sein, seine Biopsien an Speziallaboratorien zu senden. Eine Lymphomklassifikation sollte demnach so beschaffen sein, daß jeder Pathologe, nachdem er eine Biopsie mit gängigen Methoden aufbereiten und färben ließ, aus dem vorhandenen Material den Lymphomtyp diagnostizieren kann. Dabei muß die Klassifikation so eindeutig sein, daß sie reproduzierbar ist und verschiedene Pathologen in die Lage versetzt, eine einheitliche Diagnose zu stellen.

Maligne Lymphome können viele Organe befallen: Die Lymphknoten, die Haut, die Knochen, die Leber, die Milz, den Darm, das Gehirn u.s.w. Ein Patient, der an einem malignen Lymphom erkrankt ist, wird möglicherweise von mehreren Fachärzten behandelt, etwa vom Internisten, vom Dermatologen, vom Neurologen, vom Chirurgen und anderen. Eine Lymphomklassifikation muß deshalb so verständlich sein, daß sie eine interdisziplinäre Kommunikation zwischen Ärzten unterschiedlicher Fachrichtung erleichtert und eine effektive Zusammenarbeit ermöglicht.

Trotz allen Anforderungen an die Praktikabilität sollte eine Lymphomklassifikation dem neuesten Stand wissenschaftlicher Forschung entsprechen und darf zytogenetische und funktionelle Zusammenhänge der malignen Zellen eines Lymphoms nicht verschleiern. Neue Erkenntnisse über die Tumorzellen sind nicht nur von wissenschaftlichem Interesse, sondern ermöglichen auch einen besseren Einblick in die Pathogenese der Lymphome und erleichtern so deren Verständnis.

4.2. Beschreibung der wichtigsten Lymphom-Klassifikationen

Die Verständigung der Fachleute über maligne Non-Hodgkin-Lymphome wird durch die große Anzahl verschiedener Klassifikationen erschwert. Bis heute gibt es noch keine Einigung auf eine allgemein gültige Klassifikation, im Gegenteil: Die schon gebräuchlichen Klassifikationen werden immer wieder modifiziert oder es werden vollständig neue Vorschläge zur Klassifikation erbracht (Nathwani 1979). Deshalb herrscht auf dem Gebiet der Lymphomklassifikationen nach wie vor große Verwirrung und terminologische Unklarheit.

Folgende sechs zur Zeit gebräuchliche Klassifikationen werden hier kurz vorgestellt:

Rappaport-Klassifikation (1956, 1966)

Kiel-Klassifikation (Gerard Marchant 1974)

Klassifikation nach Lukes und Collins (1974)

British National Lymphoma Investigation Classification
(Bennett et al. 1974)

Dorfmann-Klassifikation (1974)

WHO-Klassifikation (Mathe et al. 1976)

(Übersichten über die genannten Klassifikationen finden sich bei Fischer 1978; O'Connor und Sobin 1978; Mathe 1978; Mathe et al. 1978; Krüger 1984).

4.2.1. Klassifikation nach Rappaport

Die Klassifikation nach Rappaport ist die älteste der oben genannten und vor allem in den USA verbreitet. Zunächst stützte sie sich nur auf wenige, rein nach morphologischen Gesichtspunkten ausgewählte Lymphomentitäten, wie noduläres oder diffuses Wachstum, lymphozytäre, gut oder schlecht differenzierte, gemischtzellige, histiozytäre oder undifferenzierte Lymphomtypen. Im Laufe der Zeit stellte sich diese Einteilung als unzureichend heraus, da sich die genannten Lymphomtypen als inhomogen erwiesen. Die Rappaport-Klassifikation wurde den neuen Erkenntnissen entsprechend mehrfach modifiziert (Braylan et al. 1975; Mann et al. 1979; Nathwani 1979). Die Gruppe der gut differenzierten lymphozytischen Lymphome wird heute weiter unterteilt in Lymphome mit plasmazytoider Komponente und Lymphome ohne plasmazytoide Komponente. Die Tumoren, die wirklich histiozytären Ursprungs sind, wurden von der Lymphomklassifikation abgegrenzt, lymphoblastische Lymphome werden in "convoluted" und "non-convoluted types" gespalten. Das Burkitt-Lymphom

wurde als Lymphomentität in die Klassifikation aufgenommen (Berard et al. 1974). In dieser heutigen Form zeichnet sich die Rappaport-Klassifikation durch eine gute klinische Relevanz und Reproduzierbarkeit aus (National Cancer Sponsored Study 1982).

4.2.2. Kiel-Klassifikation und Klassifikation nach Lukes und Collins

Beide Klassifikationen sind einander in ihrem Konzept und ihren Einteilungskriterien recht ähnlich. Sie sind stark zytologisch orientiert und basieren auf Ergebnissen immunologischer Untersuchungen. Sowohl die Kiel-Klassifikation als auch die Klassifikation nach Lukes und Collins legen großen Wert auf eine Unterscheidung von B- und T-Zell-Lymphomen. Das Burkitt-Lymphom wird bei Lukes und Collins im Gegensatz zu allen anderen Lymphom-Klassifikationen nicht als eigene Entität aufgefaßt, sondern in die Gruppe der "small cleaved follicular center cell"-Lymphome integriert. Nathwani (1979) und Krüger (1980) kritisieren an diesem Vorgehen die mögliche Verschleierung prognostischer Unterschiede zwischen Burkitt- und Nicht-Burkitt-Lymphomen. Außerdem wird auf die Schwierigkeit verwiesen, Zellen mit gekerbten oder zerebriformen Kernen bzw. T-Lymphozyten und Zentrozyten von einander zu unterscheiden, was die Reproduzierbarkeit sowohl der Kiel-Klassifikation als auch der Klassifikation nach Lukes und Collins beeinträchtigen könnte. Voraussetzung für die Anwendbarkeit beider Klassifikationen ist die adäquate Aufarbeitung des bioptischen Materials. Selbst dann ist jedoch die Unterscheidung zentroblastisches oder immunoblastisches Lymphom, wie sie die Kiel-Klassifikation verlangt, oft sehr schwierig.

Die Kiel-Klassifikation gibt mit ihrer Unterteilung in Lymphome von hohem und niedrigem Malignitätsgrad den wichtigen Hinweis auf die Prognose der verschiedenen Lymphomtypen. die klinisch-prognostische Relevanz der Kiel-Klassifikation wurde durch zahlreiche Untersuchungen bestätigt (Bremer 1977; Brittinger et al. 1980; NCI-Studie 1982). Die Kiel-Klassifikation ist vor allem in Westeuropa verbreitet, während die Klassifikation nach Lukes und Collins vielerorts in den USA angewendet wird.

4.2.3. British National Lymphoma Investigation Classification

Diese Klassifikation hat sich in Großbritannien etabliert und besitzt aufgrund der relativ leichten Abgrenzbarkeit ihrer Lymphomentitäten eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit (Henry et al. 1978; NCI-Studie 1982). Es erfolgt eine Einteilung in follikuläre und diffuse Lymphome, eine Unterscheidung zwischen gut oder gering differenzierten Zellen, plasmazytisch differenzierten, kleinen und großen Lymphozyten. Das Burkitt-Lymphom wird als eigener Typus aufgeführt.

4.2.4. Dorfmann-Klassifikation

Diese Klassifikation ist eine Synthese aus der British National Lymphoma Investigation Classification, der Klassifikation nach Lukes und Collins und der Rappaport-Klassifikation. Es werden kleine Lymphozyten mit oder ohne plasmazytische Differenzierung, atypische kleine Lymphozyten, große convoluted oder non-convoluted Lymphozyten und follikuläres Lymphomwachstum genannt. Zusätzlich erscheint als neue Entität das lymphoidzellige Lymphom, hinter dem sich jedoch wahrscheinlich eine heterogene Gruppe von Lymphomen verbirgt (Noel et al. 1979).

4.2.5. WHO-Klassifikation

Hier tauchen alte Begriffe wie Lymphosarkom und Retikulo-sarkom wieder auf, die mit neueren Konzepten anderer Klassifikationen kombiniert werden. Die WHO-Klassifikation ist eine Kompromißlösung, die sich bisher kaum durchsetzen konnte. Die klinische Relevanz und Reproduzierbarkeit dieser Klassifikation ist jedoch nach den Untersuchungen des National Cancer Institute, USA (NCI-Studie 1982), durchaus mit den anderen Klassifikationen zu vergleichen.

4.2.6. New Working Formulation for Clinical Usage

Die sechs oben genannten Klassifikationen wurden einander in einer großangelegten Studie gegenübergestellt (National Cancer Institute Sponsored Study, 1982). Zwölf erfahrene Pathologen werteten Biopsiematerial und klinische Daten von insgesamt 1175 Lymphompatienten aus. Es zeigte sich, daß alle Klassifikationen eine hohe klinische Relevanz und eine gute Reproduzierbarkeit aufweisen. Eine Working Formulation for Clinical Usage wurde beschrieben, ist aber nicht als neue Lymphomklassifikation gedacht, sondern dient vielmehr dazu, die verschiedenen Klassifikationen in einer Art Arbeitsklassifikation zu vereinen. Die New Working Formulation stellt also einen Kompromiß zwischen den bisherigen Klassifikationen dar und soll die Kommunikation der Anhänger unterschiedlicher Klassifikationen erleichtern. Der Kompromißcharakter der New Working Formulation und ihre Bedeutung ausschließlich als Übersetzungshilfe und nicht etwa als neue Klassifikation wird von den Pathologen Dorfmann, Lennert, Lukes, O'Connor und Rappaport, die alle an der Studie beteiligt waren, mehrmals betont. So wurde zwar mit der Beschreibung einer Working Formulation ein großer Schritt in Richtung gegenseitiger Verständigung unternommen, eine Klassifikation, die allen anderen überlegen wäre, gibt es jedoch bis heute nicht.

4.2.7. Tabellarischer Überblick über die wichtigsten Klassifikationen (aus NCI-Studie 1982)

1) British National Lymphoma Investigation Classification

Follicular lymphoma

- Follicle cells, predominantly small
- Follicle cells, mixed small and large
- Follicle cells, predominantly large

Diffuse lymphoma

- Lymphocytic, well differentiated (Small round lymphocyte)
- Lymphocytic, intermediately differentiated (Small follicle lymphocyte)
- Lymphocytic, poorly differentiated (Lymphoblast)
 - (a) Non-Burkitt
 - (b) Burkitt's tumors
 - (c) Convolutated cell mediastinal lymphoma
- Lymphocytic/mixed small lymphoid and large cell (mixed follicle cells)
- Undifferentiated large cell (Large Lymphoid Cell)
- Histiocytic cell (Mononuclear Phagocytic Cell)
- Plasma cell (Extramedullary Plasma Cell)
- Malignant lymphoma, unclassified
- Plasmacytoid differentiation
- Sclerosis, banded
- Sclerosis, fine

2) Lukes and Collins Classification

Undefined cell type

- T-cell type, small lymphocytic
- T-cell type, Sézary-mycosis fungoides (Cerebriform)
- T-cell type, convoluted lymphocytic
- T-cell type, immunoblastic sarcoma (T Cell)
- B-cell type, small lymphocytic
- B-cell type, plasmacytoid lymphocytic
- Follicular center cell, small cleaved
- Follicular center cell, large cleaved
- Follicular center cell, small non-cleaved
- Follicular center cell, large non-cleaved
- Immunoblastic sarcoma (B-Cell)

Subtypes of follicular center cell lymphomas

1. Follicular
2. Follicular and diffuse
3. Diffuse
4. Sclerotic with follicles
5. Sclerotic without follicles

Histiocytic

Malignant lymphoma, unclassified

3) Dorfman Classification

Follicular (or follicular & diffuse)

- Small lymphoid
- Mixed, small and large lymphoid
- Large lymphoid

Diffuse

- Small lymphocytic, without plasmacytoid differentiation
- Small lymphocytic, with plasmacytoid differentiation
- Atypical small lymphoid
- Lymphoblastic, convoluted
- Lymphoblastic, nonconvoluted
- Large lymphoid, without plasmacytoid differentiation
- Large lymphoid, with plasmacytoid differentiation
- Mixed small and large lymphoid
- Histiocytic
- Burkitt's lymphoma
- Lymphoepithelioid cellular (Lennert's Lymphoma)
- Mycosis fungoides
- Undifferentiated
- Lymphoma associated with sclerosis
- Malignant lymphoma, unclassified
- Composite lymphoma

4) Rappaport Classification

Nodular

- Lymphocytic, well differentiated
- Lymphocytic, poorly differentiated
- Mixed, lymphocytic and histiocytic
- Histiocytic

Diffuse

- Lymphocytic, well differentiated without plasmacytoid features
- Lymphocytic, well differentiated with plasmacytoid features
- Lymphocytic, poorly differentiated without plasmacytoid features
- Lymphocytic, poorly differentiated with plasmacytoid features
- Lymphoblastic, convoluted
- Lymphoblastic, non-convoluted
- Mixed, lymphocytic and histiocytic
- Histiocytic without sclerosis
- Histiocytic with sclerosis
- Burkitt's tumor
- Undifferentiated

Malignant lymphoma, unclassified

Composite lymphoma

5) Kiel Classification

Low grade malignancy

- Lymphocytic, chronic lymphocytic leukemia
- Lymphocytic, other
- Lymphoplasmacytoid
- Centrocytic
- Centroblastic-centrocytic, follicular, without sclerosis
- Centroblastic-centrocytic, follicular, with sclerosis
- Centroblastic-centrocytic, follicular and diffuse, without sclerosis
- Centroblastic-centrocytic, follicular and diffuse, with sclerosis
- Centroblastic-centrocytic, diffuse
- Low grade malignant lymphoma, unclassified

High grade malignancy

- Centroblastic
- Lymphoblastic, Burkitt's type
- Lymphoblastic, convoluted cell type
- Lymphoblastic, other (unclassified)
- Immunoblastic
- High grade malignant lymphoma, unclassified

Malignant lymphoma, unclassified

(Unable to specify "high grade" or "low grade")

Composite lymphoma

6) WHO Classification

- Nodular lymphosarcoma, prolymphocytic
- Nodular lymphosarcoma, prolymphocytic-lymphoblastic
- Diffuse lymphosarcoma, lymphocytic
- Diffuse lymphosarcoma, lymphoplasmacytic
- Diffuse lymphosarcoma, prolymphocytic
- Diffuse lymphosarcoma, prolymphocytic-lymphoblastic
- Diffuse lymphosarcoma, lymphoblastic
- Diffuse lymphosarcoma, immunoblastic
- Diffuse lymphosarcoma, Burkitt's tumor
- Mycosis fungoides
- Plasmacytoma
- Reticulosarcoma
- Malignant lymphoma, unclassified
- Composite lymphoma

Vergleichende Klassifikation maligner Non-Hodgkin-Lymphome
(Aus Münchner med. Wochenschrift Nr.44/1980 S. 1531)

"New Working Classification"	Kiel-Klassifikation	Rappaport-Klassifikation
I. Niedriger Malignitätsgrad:		
A. Kleinzellig, lymphozytär inkl. CCL und plasmazytoid	Lymphozytisch (CLL) Immunozytom	Lymphozytisch, gut differenziert, diffus (DWDL), mit oder ohne plasmazoidale Komponente
B. Follikulär, vorwiegend kleinzellig ("cleaved"), z.T. mit diffuser Sklerose	Zentroblastisch-zentrozytisch, follikulär und diffus, kleinzellig	Lymphozytisch, schlecht differenziert, nodulär (NPDL)
C. Follikulär, gemischt klein- und großzellig, z.T. mit diffuser Sklerose		Lymphozytisch-histiozytisch ("mixed") nodulär
II. Mittlerer Malignitätsgrad:		
D. Follikulär, vorwiegend großzellig, z.T. mit diffuser Sklerose	Zentroblastisch-zentrozytisch, follikulär u. diffus, großzellig	Histiozytisch, nodulär (NH)
E. Diffus kleinzellig "cleaved", z.T. mit Sklerose	Zentrozytisch	Lymphozytisch, schlecht differenziert, diffus (DPDL)
F. Diffus, gemischt klein- und großzellig, z.T. mit epitheloidzelliger Komponente	Zentroblastisch-zentrozytisch, diffus, kleinzellig	Lymphozytisch-histiozytisch ("mixed"), diffus (DM)
G. Diffus großzellig "cleaved" oder "non-cleaved", Sklerose	Zentrozytisch großzellig, zentroblastisch	Histiozytisch, diffus (DH)
III. Hoher Malignitätsgrad:		
H. Großzellig, immunoblastisch, plasmazytoid, klarzellig oder polymorphzellig, z.T. mit epitheloidzelliger Komponente	Immunoblastisch (hauptsächlich), z.T. einige T-Zonen-Lymphome	Histiozytisch, diffus (DH)
I. Lymphoblastisch, "convoluted" oder "non-convoluted"	Lymphoblastisch, "convoluted" oder "non-convoluted" (einige unklassifizierbar)	Lymphoblastisch (LB)
J. Kleinzellig "non-cleaved" Burkitt	Lymphoblastisch, Burkitt-Typ	Undifferenziert, Burkitt's

4.3. Anwendung der Lymphomklassifikation auf Lymphome der Haut

Es ist noch gar nicht so lange her, daß man für die malignen Lymphome der Haut eigene Klassifikationen benutzte, die mit den modernen Lymphomklassifikationen wenig gemein haben. So teilten Graciansky und Paraf (1949) die Lymphome der Haut in Leukosen, Retikulosen und Granulomatosen ein. Der Begriff Retikuloze wurde von Degos (Degos et al. 1957) und Gottron (1960) beibehalten, während Lever (1975) auf die Unterscheidung monomorphes - polymorphes Lymphom besonderen Wert legte. Bevor man dazu überging, allgemeine Lymphomklassifikationen auch auf die Haut anzuwenden, grenzte die Klassifikation nach Keining und Braun-Falco (1969) folgende Hauterscheinungen von einander ab: Lymphoplasien der Haut, Retikulosen, Tumoren des retikulären Bindegewebes und Hautveränderungen bei Leukosen.

Als mehr über die Heterogenität der Lymphomzellen bekannt wurde und sich diese Erkenntnisse in den Lymphomklassifikationen niederschlugen, gingen auch Dermatologen dazu über, die Kriterien der modernen Lymphomklassifikationen an der Haut zu überprüfen. Während Clark et al. (1974) noch behaupteten, daß die Diagnose eines malignen Lymphoms nicht allein aufgrund einer Hautbiopsie gestellt werden kann, gab es in letzter Zeit mehrere histologische Untersuchungen, die die Anwendbarkeit von Lymphomklassifikationen auf die Haut bestätigten. Long et al. (1976) konzentrierten sich bei ihrer Studie hauptsächlich auf die Unterscheidung von gutartigen und bösartigen lymphatischen Hautinfiltraten und kamen zu dem Schluß, daß eine Hautbiopsie ausreichende malignitätskriterien liefert. Eine Einschränkung für die Beurteilung maligner Hautlymphome trafen Evans et al. (1979), die darauf hinwiesen, daß Lymphome mit follikulärem Wachstum an der Haut oft eine diffuse Infiltration zeigen. Burke et al. (1981) untersuchten 50 Fälle von malignen Haut-

lymphomen, wobei sie die Mycosis fungoides von ihren Betrachtungen ausschlossen. Dabei konnten sie die Kriterien der Rappaport-Klassifikation auf die Hautlymphome übertragen und auch eindeutige Entscheidungen bezüglich der Malignität der Tumoren treffen.

Die Kieler Lymphomgruppe hat in diversen Studien die Zytologie der Non-Hodgkin-Lymphome untersucht und die Kriterien für die Kiel-Klassifikation erstellt (Kaiserling 1977; Lennert 1978). Diese Kriterien wurden anhand maligner Lymphome der Haut mit Hilfe von lichtmikroskopischen, elektronenmikroskopischen, zytochemischen und immunologischen Methoden überprüft (Burg, Braun-Falco 1975, 1977, 1978; Kienitz et al. 1978; Schmoeckel 1980; Schwarze, Geerts, Lennert 1981). Es war in den meisten Fällen möglich, allein anhand morphologischer und zytologischer Kriterien sowohl zwischen B- und T-Zell-Lymphomen (anhand von B- und T-Zell-Mustern - Burg, Braun-Falco 1975, 1977) und Lymphomen von hohem und niedrigem Malignitätsgrad zu unterscheiden und die verschiedenen Zelltypen vor allem mit Hilfe von Semidünnschnitten zu identifizieren (Schmoeckel 1980). Die Elektronenmikroskopie sowie immunologische und zytochemische Verfahren können als additive Methoden bei unklaren Fällen oder bei wissenschaftlicher Fragestellung aufgefaßt werden. Die Kiel-Klassifikation ist demnach auch auf Non-Hodgkin-Lymphome der Haut übertragbar. Gewisse Einschränkungen in der Anwendung der Lymphomklassifikationen müssen jedoch gemacht werden (Burg, Braun-Falco 1983): Bei Lymphomen von hohem Malignitätsgrad kann oft nicht eindeutig zwischen follikulärem und diffusem Wachstum unterschieden werden. Dennoch erscheint die Anwendung von Lymphomklassifikationen sinnvoll, da maligne Lymphome der Haut auf diese Weise im Rahmen aller lymphoproliferativer Erkrankungen betrachtet werden können, und da terminologische Barrieren zwischen verschiedenen medizinischen Fachbereichen abgebaut werden.

Die Kiel-Klassifikation bietet neben ihrer klinischen Relevanz und guten Reproduzierbarkeit noch ein hohes Maß an wissenschaftlicher Korrektheit. Ob es allerdings von praktischem Nutzen wäre, weitere Entitäten einzuführen und z.B. die T-Lymphozyten anhand ihres Reifestadiums zu unterteilen (in precursor cell type, prethymic cell type, prothymic cell type und thymocyte type - Goos, Christophers 1982), ist zweifelhaft. Um diese Unterscheidungen zu treffen, wäre der Pathologe gezwungen, an jedem histologischen Präparat komplizierte immunologische Tests durchzuführen. Die Praktikabilität der Klassifikation wäre dadurch stark eingeschränkt. Eine weitere Aufsplitterung der Lymphomtypen nach Reifestadien sollte deshalb wissenschaftlichen Zwecken vorbehalten sein.

4.4. Diskussion der Ergebnisse:

Ließ sich die Kiel-Klassifikation auf die hier untersuchten Hautlymphome anwenden?

4.4.1. T-Zell-Lymphome

4.4.1.1. Veränderung der Zellzusammensetzung

Betrachtet man die beiden T-Zell-Lymphome (Mycosis fungoides, Sézary-Syndrom), die im Verlauf der Erkrankung eine Zunahme des Blastenanteils bis 30 % im Schnittpräparat aufwiesen, so läßt sich eine Korrelation zwischen der Anzahl der Blasten und dem klinischen Verlauf feststellen. Beide Patienten litten zum Zeitpunkt des Blastenanstiegs unter einem vermehrten Tumorwachstum und einer deutlichen Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Nach der Definition der Kiel-Klassifikation vollzog sich hier eine Umwandlung eines T-Zell-Lymphoms niedrigen Malignitätsgrades in ein blastisches Lymphom hohen Malignitätsgrades. Ein großer Anteil an Blasten im histologischen Präparat ließ sich also in diesen Fällen als Kriterium für einen hohen Malignitätsgrad bestätigen.

Einige andere Autoren haben ebenfalls die Blastentransformation eines T-Zell-Lymphoms beschrieben (Kienitz et al. 1979; Lawrence et al. 1979; van der Putte 1984). Es handelte sich in diesen Fällen um Sézary-Syndrome mit Blastenanstieg im Verlauf der Erkrankung und einer Verschlimmerung des Krankheitsbildes. Auch Lennert weist in seinem Buch "Malignant Lymphomas" (Springer 1978) auf die mögliche Blastentransformation eines Sézary-Syndroms hin und auf die Schwierigkeit einer Klassifikation. Er schlägt vor, ein Sézary-Syndrom mit früher Blastentransformation als ein Lymphom hohen Malignitätsgrades aufzufassen. Hier zeigt sich deutlich eine Schwäche der Kiel-Klassifikation: Diagnostiziert man ein Sézary-Syndrom oder auch, wie aus dieser Arbeit hervorgeht, eine Mycosis fungoides, so läßt sich keine eindeutige prognostische Aussage treffen, denn in seltenen Fällen ist eine Umwandlung in ein Lymphom hohen Malignitätsgrades möglich.

Nicht jeder Anstieg des Blastenanteils zieht zwingend eine Verschlimmerung des Krankheitsbildes nach sich. Vielmehr muß eine bestimmte Anzahl an Blasten überschritten werden. So bewirkte die Blastenvermehrung von 7 % auf 16 %, wie sie bei einem Patienten mit Mycosis fungoides auftrat, keine Zunahme der Tumorbildung oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Bei der Einschätzung des Malignitätsgrades ist also sicherlich nicht nur die alleinige Tatsache einer Blastenvermehrung im Verlauf der Erkrankung von Bedeutung, sondern vor allem die Höhe des prozentualen Anteils der Blasten im Infiltrat.

Die These, daß der Anteil der Blasten ein wesentliches prognostisches Kriterium ist, wird bei den T-Zell-Lymphomen der Haut auch angezweifelt. So kommt Vonderheid in seiner Studie (1981) zu folgenden Ergebnissen:

1. Ein hoher Anteil unreifer Zellen im Schnittpräparat entspricht bei der Mycosis fungoides dem Tumorstadium.
2. Vergleicht man gleiche Stadien einer Mycosis fungoides miteinander, so ist der Anteil unreifer Zellen für die Prognose bedeutungslos.
3. Das Stadium der Erkrankung ist bei der Mycosis fungoides das wichtigste prognostische Kriterium.

Bei den hier untersuchten Patienten trifft ebenfalls zu, daß ein hoher Blastenanteil mit dem Auftreten von Tumoren verknüpft ist. Vergleicht man jedoch Fall 2 (siehe S.32f.: Blastenanstieg auf 30%) und Fall 3 (Blastenanstieg auf 16% S.35), lassen sich Unterschiede im Schweregrad des Tumorstadiums und des Allgemeinzustandes der Patienten feststellen, obwohl sich beide im gleichen Stadium einer Mycosis fungoides befinden. In diesen Fällen spricht die Korrelation zwischen Blastenanteil und Schweregrad der Erkrankung für die prognostische Aussagekraft des Blastenanteils auch innerhalb eines Krankheitsstadiums.

Das wird noch deutlicher, wenn man Fall 2 dieser Arbeit mit einem anderen Fall im Tumorstadium vergleicht, z.B. mit Fall 11 (S.46f.). Im Fall 11 lag der prozentuale Anteil der Blasten maximal bei 6%, das Tumorstadium wurde über einen Zeitraum von 3 Jahren an der Klinik mitverfolgt, ohne daß eine rapide Zunahme des Tumorstadiums oder eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes zu beobachten war. Dagegen verschlechterte sich im Fall 2 mit dem Auftreten der Tumoren bei einem Anstieg der Blasten auf 30% zusehens. Nach den Ergebnissen dieser Arbeit haben Patienten im Tumorstadium einer Mycosis fungoides eine bessere Prognose, wenn der Blastenanteil niedrig ist, und eine schlechtere Prognose, wenn der Blastenanteil 20% übersteigt.

Auf der anderen Seite garantiert ein frühes klinisches Stadium nicht immer eine günstige Prognose. Im Fall 4 dieser Arbeit (S.38) wurde bereits im erythematösen Stadium eine Hautbiopsie entnommen, die einen sehr hohen Anteil an Blasten (24%) enthielt. Der Patient verstarb innerhalb von 2 Jahren. Andere Patienten mit einem geringen Blastenanteil im Infiltrat befanden sich oft über viele Jahre im Stadium 1 oder 2 einer Mycosis fungoides. Auch hieraus geht hervor, daß der Anteil der Blasten im Infiltrat ein wesentliches prognostisches Kriterium darstellt, auch innerhalb vergleichbarer Krankheitsstadien.

Bei der Mehrzahl der T-Zell-Lymphome dieser Arbeit war der Blastenanteil relativ gering. In diesen Fällen mag eine Stadieneinteilung zur Prognose ausreichen. Diesen Fällen wird auch die Kiel-Klassifikation gerecht, indem sie die Mycosis fungoides und das Sézary Syndrom zu den Lymphomen niedrigen Malignitätsgrades zählt. Steigt jedoch die Anzahl der Blasten deutlich an, oder befinden sich von vornherein viele Blasten im Infiltrat, ist die Prognose schlechter, als man aufgrund der Kiel-Klassifikation oder der Stadieneinteilung annehmen würde.

4.4.1.2. Konstanz der Zellzusammensetzung

Alle weiteren T-Zell-Lymphome, die in dieser Arbeit untersucht wurden, wiesen eine annähernd gleichbleibende Zellzusammensetzung im Verlauf der Erkrankung auf. Ein Patient hatte von Anfang an einen Anteil von 24 % Blasten im histologischen Präparat; er litt unter einem immunoblastischen Lymphom. Der schwere Krankheitsverlauf und der frühe Tod bestätigten wiederum, daß eine hohe Anzahl Blasten im Infiltrat mit einem hohen Malignitätsgrad korreliert. Bei den blastischen Lymphomen der Haut ist die Zuordnung zu einem T-Zell- oder B-Zell-Typ aufgrund der Histologie nicht immer eindeutig, da auch immuno- oder lymphoblastische B-Zell-Lymphome ein T-Zell-Muster, also eine diffuse Infiltration mit Epidermotropie, aufweisen können (Braun-Falco 1983). Bei dem hier genannten immunoblastischen T-Zell-Lymphom sprechen das T-Zell-Muster und ein Anteil von 8 % Sézary-Zellen für eine Zuordnung zum T-Zell-Typ. Das klinische Erscheinungsbild mit großflächigen, juckenden Erythemen zu Beginn der Erkrankung und Zusatzuntersuchungen (PAS-positive Zellen im Blutaussstrich) erleichtern hier die Diagnose.

Die übrigen T-Zell-Lymphome fielen mit Blastenanteilen von weit weniger als 20 % unter die Kategorie "niedriger Malignitätsgrad" und trafen mit relativ milden und langdauernden Krankheitsverläufen zusammen. Hier stimmt also die prognostische Aussage der Kiel-Klassifikation mit dem klinischen Verlauf überein.

Der einzige schwere Krankheitsverlauf, der unter den hier untersuchten T-Zell-Lymphomen von niedrigem Malignitätsgrad die Ausnahme bildet, widerspricht nur scheinbar den Kriterien der Kiel-Klassifikation: In diesem Fall führten mehrere Erkrankungen zu einer starken Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Hier zeigt sich, daß die Beurteilung der Bösartigkeit einer Erkrankung nicht immer leicht und die Todesursache manchmal nicht eindeutig nachzuweisen ist.

So herrscht gerade bei Lymphompatienten, die oft ein hohes Alter beim Auftreten der Erkrankung erreicht haben, in vielen Fällen eine Multimorbidität. Diese Tatsache schlägt sich sicher auch in den statistiken über die Überlebensraten bei Lymphompatienten nieder.

Alle T-Zell-Lymphome mit geringem Blastenanteil ließen sich anhand des T-Zell-Musters und der typischen Zellzusammensetzung und durchwegs gut diagnostizieren und in die Kategorien der Kiel-Klassifikation einfügen.

4.4.1.3. Unterschiedliche Lokalisation

In dieser Arbeit wurden Hautbiopsien zum gleichen Zeitpunkt von unterschiedlichen Körperstellen entnommen, um das Gleichzeitige Auftreten verschiedener Lymphomtypen auszuschließen. Ein Nebeneinander von T- und B-Zell-Lymphomen beim gleichen Patienten wurde schon mehrmals beschrieben. So berichtete Weiss (1984) von einem Fall eines T-Zell-Lymphoms der Haut, das mit einem Plasmazytom kombiniert war. Klinisch fand man das Bild einer Mycosis fungoides, zusätzlich Ausscheidung von Bence-Jones-Proteinen im Urin. In einer Hautbiopsie traten alle Merkmale eines T-Zell-Lymphoms, also diffuse Verteilung des Infiltrates, Epidermotropie, Pautrier'sche Mikroabszesse und Sézary-Zellen auf. Zusätzlich waren jedoch reife Plasmazellen im Infiltrat zu sehen. Ein ähnlicher Fall wurde auch von Kovary et al. beschrieben.

Geerts veröffentlichte 1984 einen Fall einer Mycosis fungoides, die mit einem lymphoplasmazytoiden Immunozytom kombiniert war. An der Haut fand man histologisch die typischen Merkmale einer Mycosis fungoides, in tieferen Schichten der Haut auch reife und unreife Plasmazellen. Die Untersuchung von Lymphknoten und Knochenmark ergab ein lymphoplasmazytoides Immunozytom mit monoklonalen IgM Antikörpern im Zytoplasma lymphoplasmazytoider Zellen. Bemerkenswert bei allen genannten Fällen ist das Auftreten von reifen und unreifen Plasmazellen im Hautinfiltrat, ein Befund, der normalerweise bei der Mycosis fungoides nicht vorkommt.

Möglicherweise ist das zusätzliche Auftreten von reifen und unreifen Plasmazellen in einem für die Mycosis fungoides sonst typischen Infiltrat für kombinierte T- und B-Zell-Lymphome spezifisch.

Bei den in dieser Arbeit untersuchten T-Zell-Lymphomen wurden nirgends Plasmazellen im Infiltrat gefunden. In keinem Fall unterschieden sich die von verschiedenen Körperstellen entnommenen Biopsien in der Zellzusammensetzung oder der Architektur des Infiltrates. Ein Auftreten eines B-Zell-Lymphoms neben einem T-Zell-Lymphom konnte nirgends nachgewiesen werden.

Kombinierte Lymphome der Haut wurden insgesamt relativ selten beobachtet. T-Zell-Lymphome prädisponieren jedoch möglicherweise zum zusätzlichen Auftreten von B-Zell-Lymphomen. Die Entstehung einer Kombination von T-Zell-Lymphomen und B-Zell-Lymphomen ließe sich theoretisch mit dem Helfer-Zell-Charakter einiger T-Zell-Lymphome erklären. Die neoplastischen T-Helfer-Zellen könnten die B-Lymphozyten zur Proliferation und zur Bildung monoklonaler Antikörper stimulieren. Das B-Zell-Lymphom wäre dann als Folgeerkrankung eines T-Zell-Lymphoms aufzufassen. Sollte sich allerdings in vielen Fällen herausstellen, daß kombinierte Hautlymphome gemeinsame histologische Charakteristika wie z.B. zusätzliche Plasmazellen im Infiltrat aufweisen, wäre zu diskutieren, das kombinierte Lymphom als eigene Entität in die Lymphomklassifikationen aufzunehmen.

4.4.1.4. Zusammenfassung

Über die Anwendbarkeit der Kiel-Klassifikation auf die in dieser Arbeit berücksichtigten T-Zell-Lymphome läßt sich zusammenfassend folgendes sagen:

Die Differenzierung eines niedrigen und hohen Malignitätsgrades der Kiel-Klassifikation läßt sich auch bei den hier untersuchten T-Zell-Lymphomen der Haut nachweisen. Es besteht in allen Fällen eine Korrelation zwischen dem Blastenanteil der Hautlymphome und dem klinischen Verlauf. Ein geringer Blastenanteil bedeutet auch bei der Haut einen niedrigen Malignitätsgrad, ein hoher Blastenanteil einen hohen Malignitätsgrad und eine schlechte Prognose. Dieses Ergebnis stimmt mit neueren Untersuchungen (K. Höffken et al. 1985) überein, die den Malignitätsgrad als ein wichtiges und gültiges Kriterium für die Prognose maligner Non-Hodgkin-Lymphome bestätigen. Die prognostische Aussagekraft der Kiel-Klassifikation muß allerdings für die T-Zell-Lymphome der Haut mit Einschränkungen versehen werden. So ist beim Sézary-Syndrom und bei der Mycosis fungoides, also bei T-Zell-Lymphomen niedrigen Malignitätsgrades, eine Umwandlung in ein Lymphom hohen Malignitätsgrades möglich, wobei aber der Blastenanteil auf mindestens 20 % ansteigen muß.

Eine Typenzuordnung war anhand des Infiltratmusters und der Zellzusammensetzung bei den hier untersuchten T-Zell-Lymphomen der Haut leicht zu treffen. Abgesehen von den beiden Fällen einer Blastentransformation änderten sich die Lymphomtypen im Verlauf der Erkrankung nicht. Auch gab es keine Hinweise dafür, daß unterschiedliche Lymphomtypen an der Haut gleichzeitig auftraten.

Die Entitäten der Kiel-Klassifikation haben sich also im Rahmen dieser Arbeit als für T-Zell-Lymphome der Haut spezifisch erwiesen, wobei jedoch die prognostische Aussage nicht immer gültig war.

4.4.2. B-Zell-Lymphome

4.4.2.1. Veränderungen der Zellzusammensetzung

Besonders bei den B-Zell-Lymphomen der Haut wird die Bedeutung der Semidünnschnitte für die Anwendung der stark zytologisch orientierten Kiel-Klassifikation deutlich. Die Unterscheidung der verschiedenen Zelltypen (Zentrozyten, Zentroblasten, Sézary-Zellen, reife und unreife Plasmazellen, Plasmablasten, Immunoblasten und Lymphoblasten) ist mit einfachen Paraffinschnitten nicht mit absoluter Sicherheit zu treffen. Die Semidünnschnitte erleichtern die Einteilung der B-Zell-Lymphome in lymphozytische, zentrozytische oder plasmazytische Typen. Diese Tatsache bedeutet eine gewisse Einschränkung der Praktikabilität und Reproduzierbarkeit der Kiel-Klassifikation, da die Herstellung von Semidünnschnitten aufwendiger ist als die Herstellung von Paraffinschnitten und nicht überall routinemäßig vorgenommen wird. Auf der anderen Seite machen gerade die Ergebnisse dieser Arbeit deutlich, daß a l l e i n aufgrund von Semidünnschnitten nicht in allen Fällen eine Diagnose gestellt werden kann. Das zeigen die scheinbaren Veränderungen der Zellzusammensetzung, die eine Umwandlung von einem lymphozytischen in ein lympho-plasmazytisches Lymphom vortäuschen. Während kleinflächige Semidünnschnitte nur einen kleinen Teil des Gewebes erfaßten, der zufällig keine Plasmazellen enthielt, zeigten die großflächigen Paraffinschnitte, daß Plasmazellanteile im Infiltrat vorhanden waren. Die Kombination von Semidünn- und Paraffinschnitten ist also nicht nur für die Beurteilung des Infiltratmusters von Bedeutung, sondern auch wichtig, um eine gleichmäßige Verteilung der Zelltypen im Gewebe auszuschließen. Dies gelingt zwar nicht bei allen Zelltypen, doch lassen sich Plasmazellen auch im Paraffinschnitt gut identifizieren. Die Umwandlung der Lymphomtypen fand bei den drei hier genannten Fällen also nur scheinbar statt. Es handelte sich nämlich durchwegs um lymphoplas-mazytische Lymphome, die anhand ihrer Zellbestandteile (haupt-

sächlich Lymphozyten, einige reife Plasmazellen) gut der Kiel-Klassifikation zuzuordnen waren.

Die lymphoplasmazytischen B-Zell-Lymphome zählen zu den Lymphomen von niedrigem Malignitätsgrad. Der klinische Verlauf der hier betrachteten Fälle bestätigte dies. Das typische B-Zell-Muster konnte in einem Fall nicht nachgewiesen werden. Das ist möglicherweise ein weiterer Hinweis dafür, daß ein follikuläres Wachstum nicht bei allen B-Zell-Lymphomen der Haut auftritt. Eine Zuordnung zum B-Zell-Typ war hier dennoch aufgrund der Plasmazellen leicht möglich.

4.4.2.2. Konstanz der Zellzusammensetzung

Bei den übrigen B-Zell-Lymphomen war die Einteilung anhand der Paraffin- und Semidünnschnitte gut durchzuführen. Eine Umwandlung in einen anderen Lymphomtyp fand nicht statt. In einem Fall handelte es sich um ein zentrozytisches Lymphom. Der Paraffinschnitt gab schon durch das Auftreten eines B-Zell-Musters einen Hinweis auf die Zugehörigkeit des Lymphoms zum B-Zell-Typ. Im Semidünnschnitt konnten die zahlreich vorhandenen Zentrozyten anhand ihrer typischen Kernstruktur gut erkannt werden. Die Zellzusammensetzung veränderte sich nicht im Verlauf der Erkrankung, die Diagnose eines zentrozytischen Lymphoms war also leicht zu stellen. Die zentrozytischen Lymphome zählen laut Kiel-Klassifikation zu den niedrig malignen Lymphomen. Der während der Beobachtungszeit gleichbleibend gute Allgemeinzustand der betroffenen Patienten unterstützt diese These.

Die drei anderen Patienten, die an einem B-Zell-Lymphom erkrankt waren, hatten in den Semidünnschnitten konstante

Zellanteile mit überwiegend Lymphozyten. Die große Anzahl Lymphozyten ohne nennenswerte Anteile an Blasten sprach für ein lymphozytisches Lymphom. Die lymphozytischen B-Zell-Lymphome zählen zu den niedrig malignen Lymphomen. Das klinische Bild der hier untersuchten Fälle scheint das zu bestätigen.

Eine Schwierigkeit in der Zuordnung des Lymphoms zum B-Zell-Typ ergab sich, als in einem Fall der Paraffinschnitt kein eindeutiges B-Zell-Muster aufwies, sondern eher eine diffuse Verteilung des Infiltrates. Den Lymphozyten sieht man die Zugehörigkeit zum B- oder T-Zell-Typ nicht an. Allerdings deuteten einige unreife Plasmazellen auf den B-Zell-Charakter des Lymphoms hin, ebenso wie das Fehlen einer größeren Anzahl Sézary-Zellen. Hier wird deutlich, daß auch ein B-Zell-Lymphom ohne großen Blastenanteil nicht in jedem Fall ein typisches B-Zell-Muster im Infiltrat aufweist. In einigen Fällen könnte also die alleinige lichtmikroskopische Betrachtung von Paraffin- und Semidünnschnitten nicht genügen, um eine Typisierung im Sinne der Kiel-Klassifikation vorzunehmen.

4.4.2.3. Unterschiedliche Lokalisation

Bei den Patienten, die zum gleichen Zeitpunkt an unterschiedlichen Körperstellen biopsiert wurden, sah man keinerlei Veränderungen der Zellzusammensetzung. Es gab also auch hier keinen Hinweis auf das gleichzeitige Auftreten verschiedener Lymphomtypen. Anhand der Semidünnschnitte war ein lymphoplasmazytisches Lymphom (viele Lymphozyten und Plasmazellen), ein zentrozytisches Lymphom (Zentrozyten und Lymphozyten) und ein lymphozytisches Lymphom (Überwiegend Lymphozyten) nach der Kiel-Klassifikation gut zu diagnostizieren und den B-Zell-Lymphomen niedrigen Malignitätsgrades zuzuordnen.

4.4.2.4. Zusammenfassung

Die Lymphomentitäten der Kiel-Klassifikation wurden anhand der B-Zell-Lymphome dieser Arbeit im wesentlichen bestätigt. Die B-Zell-Lymphome waren alle als niedrig maligne einzustufen, was mit dem klinischen Erscheinungsbild gut übereinstimmte. Es gab keine Umwandlung in einen anderen Lymphomtyp im Verlauf der Erkrankung und keinen Hinweis für das Auftreten mehrerer Lymphomtypen nebeneinander.

Im allgemeinen sind für die Pathologen die Paraffinschnitte ausreichend. Bei den B-Zell-Lymphomen der Haut jedoch ist die Kombination von Paraffin- und Semidünnschnitten als Voraussetzung für die genaue Klassifikation besonders wichtig. Nur im Semidünnschnitt kann man die verschiedenen Zelltypen gut genug identifizieren und nur im Paraffinschnitt kann man das Infiltratmuster gut genug beurteilen. Außerdem sind die Plasmazellen nicht immer gleichmäßig im Infiltrat verteilt und können einmal zufällig im Semidünnschnitt nicht erfaßt werden.

Die Notwendigkeit einer Semidünnschnitt-Untersuchung schränkt die Praktikabilität der Kiel-Klassifikation ein. Auch weisen die B-Zell-Lymphome nicht immer ein typisches Infiltratmuster auf; dies erschwert in manchen Fällen die Diagnose. In diesen Fällen müßte man zusätzlich zu der lichtmikroskopischen Betrachtung des Biopsiematerials eventuell zytochemische und immunologische Tests anwenden, wenn nicht die Klinik eindeutige Hinweise ergibt.

5. Zusammenfassung der Arbeit

Diese Arbeit befaßt sich mit der Frage, ob die Kiel-Klassifikation auch für Non-Hodgkin-Lymphome der Haut Gültigkeit besitzt. Anhand von Schnittpräparaten von Hautbiopsien wurde untersucht, ob der Lymphomtyp

- a) im Krankheitsverlauf konstant bleibt und
- b) an unterschiedlichen Körperlokalisationen zum selben Zeitpunkt gleich ist.

Insgesamt 27 Patienten, von denen 17 an einem T-Zell-Lymphom und 10 an einem B-Zell-Lymphom der Haut erkrankt waren, wurden biopsiert. Es wurden sowohl Paraffinschnitte als auch Semidünnschnitte angefertigt und im Hinblick auf Veränderungen, die auf die Umwandlung in einen anderen Lymphomtyp hindeuten, analysiert. Das klinische Erscheinungsbild wurde, vor allem zur Einschätzung des Malignitätsgrades, mitberücksichtigt.

Dabei kam es zu folgenden Ergebnissen:

Die Kiel-Klassifikation läßt sich gut auf Non-Hodgkin-Lymphome der Haut anwenden, ihre Lymphomentitäten sind auch für Lymphome der Haut spezifisch. Die Lymphomtypen bleiben sowohl während des Krankheitsverlaufs, als auch bei unterschiedlichen Lokalisationen im wesentlichen konstant. Lediglich in Bezug auf die prognostische Aussagekraft der Kiel-Klassifikation muß man eine Einschränkung treffen, da die Mycosis fungoides und das Sezary-Syndrom, wie in dieser Arbeit gezeigt wurde, eine Blastentransformation und eine Umwandlung in ein Lymphom hohen Malignitätsgrades durchmachen können.

Im wesentlichen bestätigt diese Arbeit den Wert der Kiel-Klassifikation für die Anwendbarkeit auf maligne Non-Hodgkin-Lymphome der Haut.

6. Literatur

1. Ackermann, A.B. (1980): Histologic Diagnosis of Neoplastic Diseases: A Method by Pattern Analysis. Unpaged N.Y.University Post-Graduate Medical School, N.Y.
2. Alberti, V., Neimann, R. (1984): Lymphoplasmacytic Lymphoma. A Clinicopathologic Study of a Previously Unrecognized Composite Variant. Cancer 53: 1103-1108
3. Begemann, H. (1982): Handbuch der Inneren Medizin, 2. Band, Teil 7: Non-Hodgkin-Lymphome, Springer, N.Y.
4. Berard, C.W., Dorfman, R.F. (1974): Histopathologie of Malignant Lymphomas. Clin. Haematol. 3: 39
5. Braun-Falco, O., Burg, G., Schmoeckel, Ch. (1978): Klassifikation von malignen Hautlymphomen. Hautarzt, 29, Suppl. 3: 37-45
6. Braun-Falco, O., Burg, G., Schmoeckel, Ch. (1981): Recent Advances in the Understanding of Cutaneous Lymphoma. Clinical a. Exper. Dermatol. 6: 89-109
7. Braun-Falco, O., Plewig, Wolff, H.H. (1984): Dermatologie und Venerologie, Springer
8. Braylan, R.C., Jaffe, E.S., Berard, C.W. (1975): Malignant Lymphomas: Current Classifications and New Observations. In: Sommers S.C. (ed) Pathology Annual 1975. Appleton-Century-Crafts, New York: 213-270
9. Bremer, K. (1977): Maligne Nicht-Hodgkin-Lymphome: Neuere Aspekte zur Pathologie und Klinik. Diagnostik 10: 131-135
10. Brittinger, G., Bartels, H., Burger, A. et al. (1983): Grundlagen und bisherige Ergebnisse der prospektiven Studie der Kieler Lymphomgruppe. In: Lymphknotentumoren, Stacher, Höcker pp 193-201, Urban und Schwarzenberg, München

5. Zusammenfassung der Arbeit

Diese Arbeit befaßt sich mit der Frage, ob die Kiel-Klassifikation auch für Non-Hodgkin-Lymphome der Haut Gültigkeit besitzt. Anhand von Schnittpräparaten von Hautbiopsien wurde untersucht, ob der Lymphomtyp

- a) im Krankheitsverlauf konstant bleibt und
- b) an unterschiedlichen Körperlokalisationen zum selben Zeitpunkt gleich ist.

Insgesamt 27 Patienten, von denen 17 an einem T-Zell-Lymphom und 10 an einem B-Zell-Lymphom der Haut erkrankt waren, wurden biopsiert. Es wurden sowohl Paraffinschnitte als auch Semidünnschnitte angefertigt und im Hinblick auf Veränderungen, die auf die Umwandlung in einen anderen Lymphomtyp hindeuten, analysiert. Das klinische Erscheinungsbild wurde, vor allem zur Einschätzung des Malignitätsgrades, mitberücksichtigt.

Dabei kam es zu folgenden Ergebnissen:

Die Kiel-Klassifikation läßt sich gut auf Non-Hodgkin-Lymphome der Haut anwenden, ihre Lymphomentitäten sind auch für Lymphome der Haut spezifisch. Die Lymphomtypen bleiben sowohl während des Krankheitsverlaufs, als auch bei unterschiedlichen Lokalisationen im wesentlichen konstant. Lediglich in Bezug auf die prognostische Aussagekraft der Kiel-Klassifikation muß man eine Einschränkung treffen, da die Mycosis fungoides und das Sezary-Syndrom, wie in dieser Arbeit gezeigt wurde, eine Blastentransformation und eine Umwandlung in ein Lymphom hohen Malignitätsgrades durchmachen können.

Im wesentlichen bestätigt diese Arbeit den Wert der Kiel-Klassifikation für die Anwendbarkeit auf maligne Non-Hodgkin-Lymphome der Haut.

6. Literatur

1. Ackermann, A.B. (1980): Histologic Diagnosis of Neoplastic Diseases: A Method by Pattern Analysis. Unpaged N.Y. University Post-Graduate Medical School, N.Y.
2. Alberti, V., Neimann, R. (1984): Lymphoplasmacytic Lymphoma. A Clinicopathologic Study of a Previously Unrecognized Composite Variant. Cancer 53: 1103-1108
3. Begemann, H. (1982): Handbuch der Inneren Medizin, 2. Band, Teil 7: Non-Hodgkin-Lymphome, Springer, N.Y.
4. Berard, C.W., Dorfman, R.F. (1974): Histopathologie of Malignant Lymphomas. Clin. Haematol. 3: 39
5. Braun-Falco, O., Burg, G., Schmoeckel, Ch. (1978): Klassifikation von malignen Hautlymphomen. Hautarzt, 29, Suppl. 3: 37-45
6. Braun-Falco, O., Burg, G., Schmoeckel, Ch. (1981): Recent Advances in the Understanding of Cutaneous Lymphoma. Clinical a. Exper. Dermatol. 6: 89-109
7. Braun-Falco, O., Plewig, Wolff, H.H. (1984): Dermatologie und Venerologie, Springer
8. Braylan, R.C., Jaffe, E.S., Berard, C.W. (1975): Malignant Lymphomas: Current Classifications and New Observations. In: Sommers S.C. (ed) Pathology Annual 1975. Appleton-Century-Crafts, New York: 213-270
9. Bremer, K. (1977): Maligne Nicht-Hodgkin-Lymphome: Neuere Aspekte zur Pathologie und Klinik. Diagnostik 10: 131-135
10. Brittinger, G., Bartels, H., Burger, A. et al. (1983): Grundlagen und bisherige Ergebnisse der prospektiven Studie der Kieler Lymphomgruppe. In: Lymphknotentumoren, Stacher, Höcker pp 193-201, Urban und Schwarzenberg, München

11. Bruce, H., Thiers, M.D. (1982): Controversies in Mycosis Fungoides. Am. Acad. Dermatol., 7: 1
12. Burg, G., Braun-Falco, O. (1975): Classification and Differentiation of Cutaneous Lymphomas. Enzyme-cytochemical and immunocytological studies. Br. J. Dermatol. 93: 597-599
13. Burg, G., Braun-Falco, O. (1977): Morphological and Functional Differentiation and Classification of Cutaneous Lymphomas. Bulletin du Cancer 64:225-240
14. Burg, G., Braun-Falco, O. (1978): Cutaneous Non-Hodgkin-Lymphoma: Reevaluation of Histology Using Enzyme-cytochemical and Immunological Studies. Int. J. Dermat. 17: 496-505
15. Burg, G., Braun-Falco, O. (1978): Fortschritte in der cytochemischen Differenzierung von Infiltratzellen in der Haut. Hautarzt 25: 1
16. Burg, G., Braun-Falco, O. (1983): Cutaneous Lymphomas, Pseudolymphomas and Related Disorders. Springer
17. Burke, J.S., Hoppe, R.T., Cibull, M.L. et al. (1981): Cutaneous Malignant Lymphoma: A Pathologic Study of 50 Cases with Clinical Analysis of 37. Cancer 47: 300-310
18. Catteral, M., Addis, B., Smith, J. et al. (1983): Sézary-Syndrome: Transformation to a High Grade T-Cell-Lymphoma after Treatment with Cyclosporin A. Clin. Exp. Dermatol. 8: 159-169
19. Chimenti, S., Calvieri, S. (1984): Isolated B-Cell-Lymphoma of the Skin. J. Dermatol. Surg. Oncol. 10: 4
20. Clark, W.H., Mihm, M.C., Reed, R.J. et al. (1974): The Lymphocytic Infiltrates of the Skin. Human Pathol. 5: 25-32
21. Degos, R., Ossipowski, B., Civatte, J. et al. (1957): Reticuloses Cutanees (Reticuloses Histiomonocytaires). Ann. Dermatol. Syphiligr. 84: 125-152
22. Dorfman, R.F. (1974): Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. Lancet 1: 1295

23. Evans, H.L., Winkelmann, R.K., Banks, P.M. (1979):
Differential Diagnosis of Malignant and Benign
Cutaneous Lymphoid Infiltrate. A Study of 57 Cases in which Malignant Lymphomas had been Diagnosed or Suspected in the Skin. *Cancer* 44: 699-717
24. Fischer, R. (1978): Pathologie der malignen Lymphome unter besonderer Berücksichtigung neuerer Klassifikationen. *Med. Welt* 29: 16, 85
25. Geerts, M.-L., Hamers, J., Johnson, W.C. et al. (1984):
Mycosis Fungoides and Lymphoplasmacytoid Immunocytoma in the Same Patient. A Case Report. *Cancer* 54: 2294-9
26. Gerard-Marchant, R., Hamelin, J., Lennert, K. et al. (1974): Classification of Non-Hodgkin-Lymphomas. *Lancet* 2/1: 406-408
27. Goos, M. (1981): Maligne Lymphome der Haut. Formale Genese, moderne Klassifikation, klinisches Erscheinungsbild. *Hautarzt* 32: 198-205
28. Goos, M., Christophers, E. (1982): Clinical, Morphological and Functional Aspects of Cutaneous T Cell Lymphomas. In: *Lymphoproliferative Diseases of the Skin*, Springer
29. Gottron, H.A. (1960): Retikulosen der Haut. In: Gottron, Schönfeld, *Dermatologie und Venerologie* 3: 501-590; Thieme
30. Graham-Brown, R., Caluan, C. (1981): Cutaneous Presentation of a B Cell Lymphoma. *Clin. Exper. Dermatol.* 6: 439-446
31. Guggenberger, K., Burg, G., Schmoeckel, Ch. et al. (1982): Follow-ups in Cutaneous Immunocytomas. In: *Lymphoproliferative Diseases of the Skin*. Goos, Christophers, Springer
32. Hamminga, L., Leijh, P., Blussé van oud Alblas, A. (1982): Functions of Peripheral Blood Monocytes and Granulocytes in Cutaneous T-Cell-Lymphoma. *Brit. J. of Dermatol.* 107: 157-164
33. Heerde, P. van, Go, M., Koolmann-Schellekens, F. et al. (1984): Cytodiagnosis of Non-Hodgkin-Lymphomas. A Morphological Analysis of 215 Biopsy Proven Cases. *Virchow Arch.* 403: 213-233

34. Henry, K., Benett, M.H., Farrer-Brown, G. (1978):
Morphological Classification of Non-Hodgkin's
Lymphomas. Recent Results. Cancer Res. 64: 38
35. Heusermann, U., Schroeder, L., Zurborn, K.H. et al.
(1982): Structure and Function of Stroma Cells
in Lymphoid Tissues. In: Lymphoproliferative
Diseases of the Skin. Goos, Christophers, Springer
36. Holbert, J.M., Chesney, T.M. (1982): Malignant Lympho-
mas of the Skin: A Review of Recent Advances in
Diagnosis and Classification. J. of Cutaneous
Pathol. 9: 133-168
37. Höffken, K., Schweers, K., Kath, R. et al. (1985):
Zur Prognose von Non-Hodgkin-Lymphomen. Retro-
spektive Untersuchung zum Wert der Kiel-Klassi-
fikation und der New Working Formulation an 634
Patienten des Westdeutschen Tumor zentrums Essen.
Tumor Diagnostik & Therapie 6: 14-19
37. Hoppe, R. (1981): Histologic Variation in Non-Hodgkin-
Lymphomas. Commentary. Cancer Treatm.Rep.65:11-12
39. Kleining, E., Braun-Falco, O. (1969): Dermatologie und
Venerologie. Lehmanns, München
40. Kerdel, F.A., Morgan, E.W., Macdonald, D.M. (1981):
Demonstration of Histiocytes in the Epidermal
Infiltrate of Mycosis Fungoides. Brit. J. of
Dermatol. 106: 651-656
41. Kerl, H., Burg, G. (1984): Histomorphology and Cyto-
morphology of Cutaneous B-Cell-Lymphomas. J.Der-
matol. Surg. Oncol. 10: 4
42. Kerl, H., Kresbach, H. (1984): Germinal Center Cell
Derivated Lymphomas of the Skin. J. Dermatol.10:4
43. Kienitz, Th., Burg, G., Schmoeckel, Chr. et al. (1978):
High Grade Lymphoma Arizing from Sézary Syndrom.
Dermatologika 158: 126-136
44. Knapp, W. (1977): Charakterisierung der Lymphozyten-
Subpopulation des Menschen. Dt. Med. Wochenschr.
102: 802
45. Kresbach, H. (1981): Kutane maligne Lymphome. Ältere
Vorstellungen und neue Konzepte. MMW 123 Nr. 35

46. Krüger, G. (1978): Internationale Untersuchung zur Wertigkeit verschiedener Klassifikationsschemata für Non-Hodgkin-Lymphome. Blut 36: 117
47. Krüger, G. (1979): Vergleich gegenwärtiger Klassifikationsschemata für maligne Non-Hodgkin-Lymphome. Inn.Med. 6:23
48. Krüger, G., Fischer, R. (1980): Das maligne Non-Hodgkin-Lymphom: Übersicht der zur Zeit gebräuchlichen oder in Diskussion befindlichen Klassifikationsschemata. Der Internist 21: 483-492
49. Krüger, G. (1980): Klassifikation und Prognose maligner Non-Hodgkin-Lymphome. MMW 22 Nr. 44
50. Krüger, G., Medina, J.R., Klein, H.D. et al. (1983): A New Working Formulation of Non-Hodgkin-Lymphomas. A Retrospective Study of the NCI Classification Proposal in Comparison to the Rappaport and Kiel Classification. Cancer 52: 833-840
51. Krüger, G. (1984): Concepts of Lymphoma Classification. J. Dermatol. Oncol. 10: 4
52. Lennert, K., Müller-Hermelink, H.K. (1975): Lymphozyten und ihre Funktionsformen. Morphologie, Organisation und immunologische Bedeutung. Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft 69: 19-62
53. Lennert, K. (1978): Malignant Lymphomas other than Hodgkin's Disease. In: Uehlinger (ed): Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Vol 1/ 3 B, Springer-Verlag
54. Lennert, K. (1981): Histopathologie der Non-Hodgkin-Lymphome. Springer, N.Y.
55. Leyser, S., Variakojis, D., Mintz, U. et al. (1981): Multiple Histologic Subtypes of Non-Hodgkin-Lymphomas: Clinical and Pathologic Features. Cancer 48: 2063-2069
56. Long, J.C., Mihm, M.C., Oazi, R. (1976): Malignant Lymphomas of the Skin. A Clinicopathologic Study of Lymphoma other than Mycosis Fungoides Diagnoses by Skin Biopsy. Cancer 38: 1982-1996

57. Lukes, R.J., Collins, R.D. (1975): Immunoblastic Lymphadenopathy. A Hyperimmune Entity Resembling Hodgkin's Disease. N. Engl. J. Med. 292: 1-8
58. Lukes, R.J., Collins, R.D. (1975): New Approaches to the Classification of the Lymphomata. Brit. J. of Cancer 31, Suppl. 3: 1-28
59. Mann, R.B., Jaffe, E.S., Berard, C.W. (1979): Malignant Lymphomas. A Conceptual Understanding of Morphologic Diversity. Am. J. Pathol. 94: 105
60. Marchalonis (1977): The Lymphocyte Structure and Function Part 1. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Band 1 Teil 3. Marcel Dekker, New York, Basel
61. Mathe, G., Seligmann, M., Tubiana, M. (1978): Lymphoid Neoplasias. Classification, Categorisation, Natural History. Recent Results. Cancer Res. 64: 1
62. Mathe, G. (1978): Chemtherapist's Need for Uniform and Rational Nomenclature and Classification of Common Lymphosarcomas and Reticulosarcomas (Heterosarcomas or Non-Hodgkin's Lymphomas). Cancer Chemother. Pharmacol. 1: 183
63. Mead, G.M., Kushlan, P., O'Neil, M. et al. (1983): Clinical Aspects of Non-Hodgkin-Lymphomas Presenting with Discordant Histologic Subtypes. Cancer 52: 1496-1501
64. Müller-Hermelink, H., Steinmann, Gaudecker (1982): Histiogenesis of T-Cells. In: Lymphoproliferative Diseases of the Skin. Goos, Christophers, Springer, N.Y.
65. Nathwani, B.N. (1979): A Critical Analysis of the Classifications of Non-Hodgkin's Lymphomas. Cancer 44: 347
66. National Cancer Institute Sponsored Study of Classifications of Non-Hodgkin-Lymphomas. Summary and Description of a Working Formulation for Clinical Usage (1982): Cancer 49: 2112-2135

67. Noel, H., Helbron, D., Lennert, K. (1979): Die epitheloidzellige Lymphogranulomatose (sogenanntes "Lennert's Lymphoma"). In: Stacher, Hocker (eds) Lymphknotentumoren. Urban und Schwarzenberg. S. 40-45
68. O'Connor, G.T., Sabin, L.H. (1978): Conclusions of the First Session: Correlations Between Current Morphologic Categorizations. Recent Results. Cancer Res. 64: 126
69. Pierard, G., Franchimont, C., de la Brassine, M. et al. (1982): Proliferation Rate of Cutaneous T Cell Lymphomas in the Skin-Relationship with Histologic Pattern and Cytology. In: Lymphoproliferative Diseases of the Skin. Goos, Christophers, Springer, New York
70. Putte, S. van der, Toonstra, J., van Prooyen, H. et al. (1984): Sézary Syndrome with Early Immunoblastic Transformation. Arch.Dermatol. Res. 276: 17-26
71. Raff, M.C. (1973): T and B Lymphocytes and Immune Responses. Nature 242: 19
72. Rappaport, H. (1975): Changing Concepts in the Classification of Malignant Neoplasms of the Hematopoietic System. In: International Academy of Pathology. Monogr. 16: The Reticuloendothelial System 1-19. Baltimore, Williams and Wilkins
73. Rilke, F., Lennert, K. (1975): Bezug der Kiel-Klassifikation zu anderen neuen Lymphomklassifikationen und besonders zur Working Formulation. Br. J. of Cancer 32 Suppl. 2
74. Schmoeckel, Ch., Burg, G. & Braun-Falco, O. (1979): Quantitative Analysis of Lymphoid Cells in Mycosis Fungoides, Sézary's Syndrome and Parapsoriasis en Plaques. Archives of Dermatological Research, 264: 17-18
75. Schmoeckel, Ch., Burg, G. & Braun-Falco, O. (1979): Quantitative Analysis of Lymphoid Cells in Cutaneous Low Grade Malignant B-Cell Lymphoma. Archives of Dermatological Research, 266: 239-251

76. Schmoeckel, Ch. (1980): Die Zytomorphologie maligner Hautlymphome und ihre Bedeutung für Diagnostik und Klassifikation. Habilitationsschrift, München
77. Schmoeckel, Ch., Burg, G., Hoffmann-Fezer, G. (1982): Cutaneous Immunoblastic T-Cell Lymphoma. Arch.Dermatol. Res. 274: 141-154
78. Schwarze, E.W., Geerts, Lennert, K. (1982): Comparative Histologic Studies of Non-Hodgkin-Lymphomas in Skin and Lymphnodes. In: Lymphoproliferative Diseases of the Skin. Goos, Christophers, Springer, N.Y.
79. Stein, H. (1976): Klassifikation der malignen Non-Hodgkin-Lymphome aufgrund gemeinsamer morphologischer Merkmale zwischen normalen und neoplastischen Zellen. Immunität und Infektion, 4: 52-69, 95-109
80. Stein, H., Bonk, A., Gerdes, J. et al. (1981): Zytochemische Ableitung der malignen Non-Hodgkin-Lymphome. Hautarzt 32: 188-197
81. Sterry, W., Krüger, G., Steigleder, G.K. (1984): Skin Involvement of Malignant B-Cell-Lymphomas. J. Dermatol. Surg. Oncol. 10: 4
82. Tamaki, T., Katagiri, S., Kanayama, Y. et al. (1984): Helper T-Cell Lymphoma with Marked Plasmacytosis and Polyclonal Hypergammaglobulinemia. Cancer 53: 1590-1595
83. Velez-Garcia, E., Durant, J., Gams, R. et al. (1983): Results of a Uniform Histopathologic Review System of Lymphoma Cases. A Ten Year Study from the South-eastern Cancer Study Group. Cancer 52: 675-679
84. Vonderheid, E., Tam, D.W., Johnson, W.C. et al. (1981): Prognostic Significance of Cytomorphology in the Cutaneous T-Cell-Lymphomas. Cancer 47: 119-125
85. Weiss, V., Barsky, G., Solomon, L. (1984): Cutaneous T-Lymphocyte Lymphoma in Association with Multiple Myeloma. Arch. Dermatol. 120: 499-501
86. Willemze, R., Meijer, Ch. (1984): Analysis of Non-Neoplastic Cells in Cutaneous B-Cell-Lymphomas. J. Dermatol. Surg. Oncol. 10: 4 : 315-318
87. Woodruff, R. (1981): Reviewing Histologic Diagnoses of Lymphoma. Comparison of Original and Review Diagnoses in 265 Cases. Arch.Pathol.Lab.Med. 105

7. A N H A N G

- Tabellen -

7.1. T-Zell-Lymphome - Infiltratmuster -

Fall	1			2		
Biopsie (Datum)	30.10.75	12.11.75	06.08.76	11.06.76	08.05.79	05.07.79
Epidermis:						
basal			x		x	
diffus	xx	xx		x		x
herdförmig						
Mikroabszesse	xxx	xx	xx			
Grenzsaum						
Oberes Corium:						
diffus	xx	xx		xx	xxx	x
herdförmig				x		xx
perivascular		xxx	xx			
unscharf begrenzt		x	x	x	x	x
scharf begrenzt						
Mittleres Corium:						
diffus	x	x			xx	
herdförmig	xxx			x	xxx	xx
perivascular	xxx			x		xx
unscharf begrenzt	x			x	x	x
scharf begrenzt						
Unteres Corium:						
diffus		x			x	xxx
herdförmig	xxx	xx			xxx	
perivascular		xx				
unscharf begrenzt	x	x			x	
scharf begrenzt						
Subcutis:						
diffus		x				xxx
herdförmig						
perivascular	xxx	x				
unscharf begrenzt	x	x				
scharf begrenzt						

Legende: x = schwach ausgeprägt
 xx = mittel ausgeprägt
 xxx = stark ausgeprägt

Besonderheiten:
 Keine

7.1 (Forts.). T-Zell-Lymphome - Infiltratmuster -

Fall	3					
Biopsie (Datum)	09.06.78	19.12.79	25.03.80	24.09.80		
Epidermis:						
basal			x			
diffus	x	x		x		
herdförmig						
Mikroabszesse	xxx					
Grenzsaum						
Oberes Corium:						
diffus	xx	x	x	x		
herdförmig		xxx	xxx	xxx		
perivasculär						
unscharf begrenzt		x	x	x		
scharf begrenzt						
Mittleres Corium:						
diffus	x	x	x	x		
herdförmig	xx	xxx	xxx	xxx		
perivasculär						
unscharf begrenzt	x	x	x	x		
scharf begrenzt						
Unteres Corium:						
diffus	x	x	x	x		
herdförmig	xx	xxx	xxx	xxx		
perivaskulär						
unscharf begrenzt	x	x	x	x		
scharf begrenzt						
Subcutis:						
diffus	x	x	x			
herdförmig	xx					
perivasculär						
unscharf begrenzt	x					
scharf begrenzt						

Besonderheiten: Keine

7.1. (Forts.) T-Zell-Lymphome - Infiltratmuster -

Fall	4			5	6	
Biopsie (Datum)	15.07.77	19.08.77	03.01.79	26.05.75	12.05.81	03.07.81
Epidermis:						
basal	x				xx	xx
diffus		x	x	x	x	x
herdförmig						
Mikroabszesse					x	x
Grenzsaum						
Oberes Corium:						
diffus	xx	x	x	xxx	xxx	xxx
herdförmig	xxx	xxx	xxx			
perivascular						
unscharf begrenzt	x	x	x			
scharf begrenzt						
Mittleres Corium:						
diffus	xx	x	x	xxx	x	x
herdförmig	xxx	xxx	xxx		xxx	xxx
perivascular						
unscharf begrenzt	x	x	x		x	x
scharf begrenzt						
Unteres Corium:						
diffus	xx	x	x	xxx	x	x
herdförmig	xxx		xxx			
perivascular						
unscharf begrenzt	x		x			
scharf begrenzt						
Subcutis:						
diffus			x	xxx	x	
herdförmig			xxx			
perivascular						
unscharf begrenzt			x			
scharf begrenzt						

Besonderheiten: Keine

7.1. (Forts.) T-Zell-Lymphome - Infiltratmuster -

Fall	7			8	9	
Biopsie (Datum)	20.03.75	11.06.75	25.06.75	22.08.77	23.03.76	18.01.77
Epidermis:						
basal			xx	xx	xx	xx
diffus	x	xx		x	x	x
herdförmig						
Mikroabszesse	x	x	x	x		
Grenzsaum						
Oberes Corium:						
diffus	xx	xxx	xxx	xx	x	xxx
herdförmig	xxx			xxx		
perivascular						
unscharf begrenzt	x			x		
scharf begrenzt						
Mittleres Corium:						
diffus	xxx	x	x	xxx	xxx	
herdförmig		xxx	xxx			xxx
perivascular						
unscharf begrenzt		x	x			x
scharf begrenzt						
Unteres Corium:						
diffus	xxx	x	x	xxx		
herdförmig		xxx	xxx		xxx	
perivascular						
unscharf begrenzt		x	x		x	
scharf begrenzt						
Subcutis:						
diffus	xxx	xxx	x	xx		
herdförmig			xxx	xxx		
perivascular						
unscharf begrenzt			x	x		
scharf begrenzt						

Besonderheiten: Keine

7.1. (Forts.) T-Zell-Lymphome - Infiltratmuster -

Fall	10					
Biopsie (Datum)	08.06.79	08.06.79	08.10.80			
Epidermis:						
basal						
diffus	xxx	x	xx			
herdförmig						
Mikroabszesse						
Grenzsaum						
Oberes Corium:						
diffus	xxx	xx	x			
herdförmig			xxx			
perivascular						
unscharf begrenzt			x			
scharf begrenzt						
Mittleres Corium:						
diffus	x		x			
herdförmig	xxx		xxx			
perivascular		xx				
unscharf begrenzt	x	x	x			
scharf begrenzt						
Unteres Corium:						
diffus						
herdförmig						
perivascular		xx				
unscharf begrenzt		x				
scharf begrenzt						
Subcutis:						
diffus						
herdförmig						
perivascular		xx				
unscharf begrenzt		x				
scharf begrenzt						

Besonderheiten: Keine

7.1. (forts.) T-Zell-Lymphome - Infiltratmuster -

Fall	11					
Biopsie (Datum)	31.03.78	23.11.78	31.08.79	26.02.80	26.02.80	01.09.81
Epidermis:						
basal			x	x	x	xx
diffus	x	x				x
herdförmig						
Mikroabszesse						
Grenzsaum						
Oberes Corium:						
diffus	xx	xxx	x	x	x	x
herdförmig						
perivaskulär			x	xx	xx	x
unscharf begrenzt			x	x	x	x
scharf begrenzt						
Mittleres Corium:						
diffus		xxx	x	xx	xx	x
herdförmig	xx					xxx
perivaskulär					xx	
unscharf begrenzt	x				x	x
scharf begrenzt						
Unteres Corium:						
diffus			x	xx	xx	xxx
herdförmig	xx	xxx		xx		
perivaskulär					xx	
unscharf begrenzt	x	x		x	x	
scharf begrenzt						
Subcutis:						
diffus		xxx	x	x	x	xxx
herdförmig	xx					xxx
perivaskulär				xx	xx	
unscharf begrenzt	x			x	x	x
scharf begrenzt						

Besonderheiten: Keine

7.1. (Forts.) T-Zell-Lymphome - Infiltratmuster -

Fall	12	13	14		
Biopsie (Datum)	12.06.81	23.11.73	23.07.74	12.05.75	07.07.75
Epidermis:					
basal					
diffus	xx	xx	x	xx	x
herdförmig					
Mikroabszesse		x	x	x	
Grenzsaum					
Oberes Corium:					
diffus	xxx	xxx	xx	xx	xx
herdförmig			xxx		xxx
perivascular					
unscharf begrenzt			x		x
scharf begrenzt					
Mittleres Corium:					
diffus	x	x	x	xx	x
herdförmig		xxx	xxx	xxx	xxx
perivascular	xx				
unscharf begrenzt	x	x	x	x	x
scharf begrenzt					
Unteres Corium:					
diffus		x		xx	x
herdförmig				xxx	xxx
perivascular					
unscharf begrenzt				x	x
scharf begrenzt					
Subcutis:					
diffus		x		xx	xxx
herdförmig				xxx	
perivascular					
unscharf begrenzt				x	
scharf begrenzt					

Besonderheiten: Keine

7.1. (Forts.) T-Zell-Lymphome - Infiltratmuster -

Fall	16		17			
Biopsie (Datum)	21.09.76	15.10.76	11.04.75			
Epidermis:						
basal	xx	xx	xx			
diffus	x	x				
herdförmig						
Mikroabszesse	x	x				
Grenzsaum						
Oberes Corium:						
diffus	xxx	xxx	xxx			
herdförmig						
perivascular						
unscharf begrenzt						
scharf begrenzt						
Mittleres Corium:						
diffus	x	x	xxx			
herdförmig						
perivascular	xxx	xxx				
unscharf begrenzt	x	x				
scharf begrenzt						
Unteres Corium:						
diffus	x	x	xxx			
herdförmig						
perivaskulär						
unscharf begrenzt						
scharf begrenzt						
Subcutis:						
diffus	x	x	xxx			
herdförmig						
perivascular						
unscharf begrenzt						
scharf begrenzt						

Besonderheiten: Keine

7.2. B-Zell-Lymphome - Infiltratmuster -

Fall	19				20	
Biopsie (Datum)	15.02.77	10.03.77	07.12.77	24.08.79	18.11.76	
Epidermis:						
basal		xx			xx	
diffus	xx	x	x	x		
herdförmig						
Mikroabszesse						
Grenzsaum					x	
Oberes Corium:						
diffus			xx	x	x	
herdförmig	xx	xx		xxx	xxx	
perivaskulär						
unscharf begrenzt	x	x		x	x	
scharf begrenzt						
Mittleres Corium:						
diffus			x	x		
herdförmig	xx	xx	xxx	xxx	xxx	
perivaskulär						
unscharf begrenzt	x	x		x		
scharf begrenzt			x		x	
Unteres Corium:						
diffus	x	x		x		
herdförmig			xxx	xxx	xxx	
perivaskulär						
unscharf begrenzt				x		
scharf begrenzt			x		x	
Subcutis:						
diffus			x	x	x	
herdförmig					xxx	
perivaskulär	x					
unscharf begrenzt	x					
scharf begrenzt					x	

Besonderheiten: Für Fall 19 und 20: Plasmazellen ungleichmäßig im Präparat verteilt

7.2. (Forts.) B-Zell-Lymphome - Infiltratmuster -

Fall	21		23	25	27	
Biopsie (Datum)	27.02.74	14.05.74	09.05.73	14.10.80	22.07.81	
Epidermis:						
basal	x	x	x	xx	x	
diffus						
herdförmig						
Mikroabszesse						
Grenzsaum	x					
Oberes Corium:						
diffus	xxx	x	x	x	x	
herdförmig				xx	xxx	
perivaskulär						
unscharf begrenzt				x		
scharf begrenzt					x	
Mittleres Corium:						
diffus	xxx		x	x	x	
herdförmig		xxx	xx	xxx	xxx	
perivaskulär						
unscharf begrenzt			x			
scharf begrenzt		x		x	x	
Unteres Corium:						
diffus	xxx		x	x	x	
herdförmig			xx	xxx	xxx	
perivaskulär						
unscharf begrenzt			x			
scharf begrenzt				x	x	
Subcutis:						
diffus			x	x	x	
herdförmig			xx	xxx		
perivaskulär						
unscharf begrenzt			x			
scharf begrenzt				x		

Besonderheiten: Keine

7.3. T-Zell-Lymphome - Mitosen, fixe und freie Bindegewebszellen -

(Die Zahlenangaben beziehen sich auf eine Schnittfläche von 1 mm² pro Biopsie)

Datum der Biopsie-Entnahme	Zelltypen					Mitosen
	Histiozyten	Granulozyten			Interdigitierende Retikulumzellen	
		Eosinophile	Basophile	Neutrophile		
<u>Fall 1</u>						
30.10.75	-	75	-	-	-	7,5
12.11.75	-	67,5	-	-	-	7,5
06.08.76	-	22,5	7,5	-	-	-
<u>Fall 2</u>						
11.06.76	-	127,5	-	-	7,5	-
08.05.79	-	7,5	-	-	7,5	22,5
05.07.79	-	37,5	-	-	-	30
<u>Fall 3</u>						
09.06.78	-	67,5	-	-	-	7,5
19.12.79	-	22,5	7,5	-	-	22,5
25.03.80	-	7,5	-	-	7,5	22,5
24.09.80	-	52,5	7,5	7,5	-	37,5
26.09.80	-	60	-	-	-	7,5
<u>Fall 4</u>						
15.07.77	-	75	-	-	-	7,5
19.08.77	-	37,5	-	-	-	7,5
03.01.79	-	-	7,5	7,5	-	15

7.3. (Forts.) T-Zell-Lymphome -Mitosen, fixe und freie
Bindegewebszellen -

(Die Zahlenangaben beziehen sich auf eine Schnitt-
fläche von 1 mm² pro Biopsie)

Datum der Biopsie- Entnahme	Z e l l t y p e n					Mitosen
	Histio- zyten	Granulozyten			Interdigi- tierende Retikulum- zellen	
		Eosino- phile	Baso- phile	Neutro- phile		
<u>Fall 5</u>						
16.05.75	-	15	-	-	-	-
26.05.75	-	7,5	-	-	-	-
<u>Fall 6</u>						
12.05.81	-	180	45	-	-	-
12.05.81	-	142,5	-	-	7,5	-
03.07.81	-	75	82,5	-	7,5	60
<u>Fall 7</u>						
08.10.74	-	7,5	-	-	-	-
20.03.75	7,5	15	7,5	-	-	-
11.06.75	-	15	7,5	-	-	-
11.06.75	-	-	7,5	-	-	-
25.06.75	-	7,5	22,5	-	-	-
<u>Fall 8</u>						
10.05.76	-	-	7,5	-	-	-
22.08.77	-	52,5	105	7,5	-	-

7.3. (Forts.) T-Zell-Lymphome - Mitosen, fixe und freie
Bindegewebszellen -

(Die Zahlenangaben beziehen sich auf eine Schnitt-
fläche von 1 mm² pro Biopsie)

Datum der Biopsie- Entnahme	Z e l l t y p e n					Interdigi- tierende Retikulum- zellen	Mitosen
	Histio- zyten	Granulozyten					
		Eosino- phile	Baso- phile	Neutro- phile			
<u>Fall 9</u>							
23.03.76	-	15	-	-	Nest 6	7,5	
18.01.77	-	45	-	-	-	-	
<u>Fall 10</u>							
08.06.79	-	105	-	-	-	-	
14.05.80	-	75	7,5	-	7,5	-	
08.10.80	-	75	-	-	-	-	
<u>Fall 11</u>							
31.03.78	-	-	15	-	7,5	22,5	
23.11.78	7,5	30	-	-	-	15	
31.08.79	-	37,5	-	-	-	-	
26.02.80	-	-	30	-	-	-	
27.02.80	-	7,5	-	-	-	-	
23.02.81	7,5	15	-	-	Nest 19	45	
23.02.81	7,5	15	-	-	7,5	-	
01.09.81	-	-	-	-	7,5	-	
<u>Fall 12</u>							
24.04.81	-	22,5	-	-	7,5	15	
12.06.81	-	7,5	-	7,5	7,5	15	

7.3. (Forts.) T-Zell-Lymphome - Mitosen, fixe und freie
Bindegewebszellen -

(Die Zahlenangaben beziehen sich auf eine Schnitt-
fläche von 1 mm² pro Biopsie)

Datum der Biopsie- Entnahme	Z e l l t y p e n					
	Histio- zyten	Granulozyten			Interdigi- tierende Retikulum- zellen	Mitosen
		Eosino- phile	Baso- phile	Neutro- phile		
<u>Fall 13</u>						
23.11.73	-	60	7,5	-	-	-
23.07.74	-	7,5	-	-	-	-
<u>Fall 14</u>						
12.05.75	-	135	-	-	-	-
07.07.75	-	-	-	-	-	-
<u>Fall 15</u>						
16.09.76	-	37,5	15	-	-	-
27.08.79	7,5	75	-	-	-	-
<u>Fall 16</u>						
21.09.76	-	-	-	-	-	-
15.10.76	-	7,5	-	-	7,5	-
<u>Fall 17</u>						
11.04.75	7,5	-	-	-	-	-
11.04.75	-	-	-	-	-	15

7.4. B-Zell-Lymphome - Mitosen, fixe und freie
Bindegewebszellen -

(Die Zahlenangaben beziehen sich auf eine Schnitt-
fläche von 1 mm² pro Biopsie)

Datum der Biopsie- Entnahme	Z e l l t y p e n					Interdigi- tierende Retikulum- zellen	Mitosen
	Histio- zyten	Granulozyten					
		Eosino- phile	Baso- phile	Neutro- phile			
<u>Fall 18</u>							
29.04.75	-	22,5	-	-	-	7,5	
13.03.77	-	15	7,5	-	-	-	
<u>Fall 19</u>							
15.02.77	-	30	-	-	-	15	
11.03.77	-	7,5	-	-	-	7,5	
07.12.77	-	45	-	-	-	-	
24.08.79	-	82,5	15	-	7,5	-	
<u>Fall 20</u>							
15.03.76	-	7,5	-	-	-	7,5	
18.11.76	-	30	-	-	-	-	
<u>Fall 21</u>							
27.02.74	-	7,5	-	-	-	-	
14.05.74	-	-	-	-	-	-	
<u>Fall 22</u>							
04.09.74	-	7,5	-	-	-	7,5	
04.06.75	-	15	-	-	-	-	

7.4. (Forts.) B-Zell-Lymphome - Mitosen, fixe und freie
Bindegewebszellen -

(Die Zahlenangaben beziehen sich auf eine Schnitt-
fläche von 1 mm² pro Biopsie)

Datum der Biopsie- Entnahme	Z e l l t y p e n					
	Histio- zyten	Granulozyten			Interdigi- tierende Retikulum- zellen	Mitosen
		Eosino- phile	Baso- phile	Neutro- phile		
<u>Fall 23</u>						
16.01.73	-	7,5	15	-	-	-
09.05.73	-	15	-	-	-	-
<u>Fall 24</u>						
24.01.80	-	90	22,5	-	-	7,5
07.05.80	-	45	90	-	-	7,5
<u>Fall 25</u>						
14.10.80	15	15	-	-	7,5	7,5
14.10.80	7,5	-	-	-	-	-
<u>Fall 26</u>						
13.04.82	-	22,5	37,5	-	-	7,5
13.04.82	-	37,5	52,5	-	-	-
<u>Fall 27</u>						
22.07.81	-	-	7,5	-	-	22,5
22.07.81	-	30	22,5	-	-	7,5

Meinem Doktorvater
Herrn Prof.Dr. Christian Schmoeckel
danke ich herzlich für die Überlassung
des Themas und die freundliche Beratung
und Unterstützung.

Lebenslauf

Geburt: 2.9.57 in Wertheim am Main
Eltern: Eduard Schuppler, Ministerialdirigent
Helma Schuppler, Lehrerin
Volksschule: 1963 bis 1967 in Würzburg
Gymnasium: 1967 bis 1977 in Würzburg und München
Auslandaufenthalt: 1 Jahr als Austausch-Schülerin in
Rochester, N.Y., USA
Abitur: 1977 am Pestalozzi-Gymnasium München
(Musischer Zweig)
Medizinstudium: 1978 bis 1985 an der Ludwig-Maximilians-
Universität München
Praktisches Jahr: Gynäkologie im Klinikum Großhadern,
Chirurgie und Innere Medizin im
Städtischen Krankenhaus Schwabing
Approbation: 2.7.85
Promotion: 17.10.85

